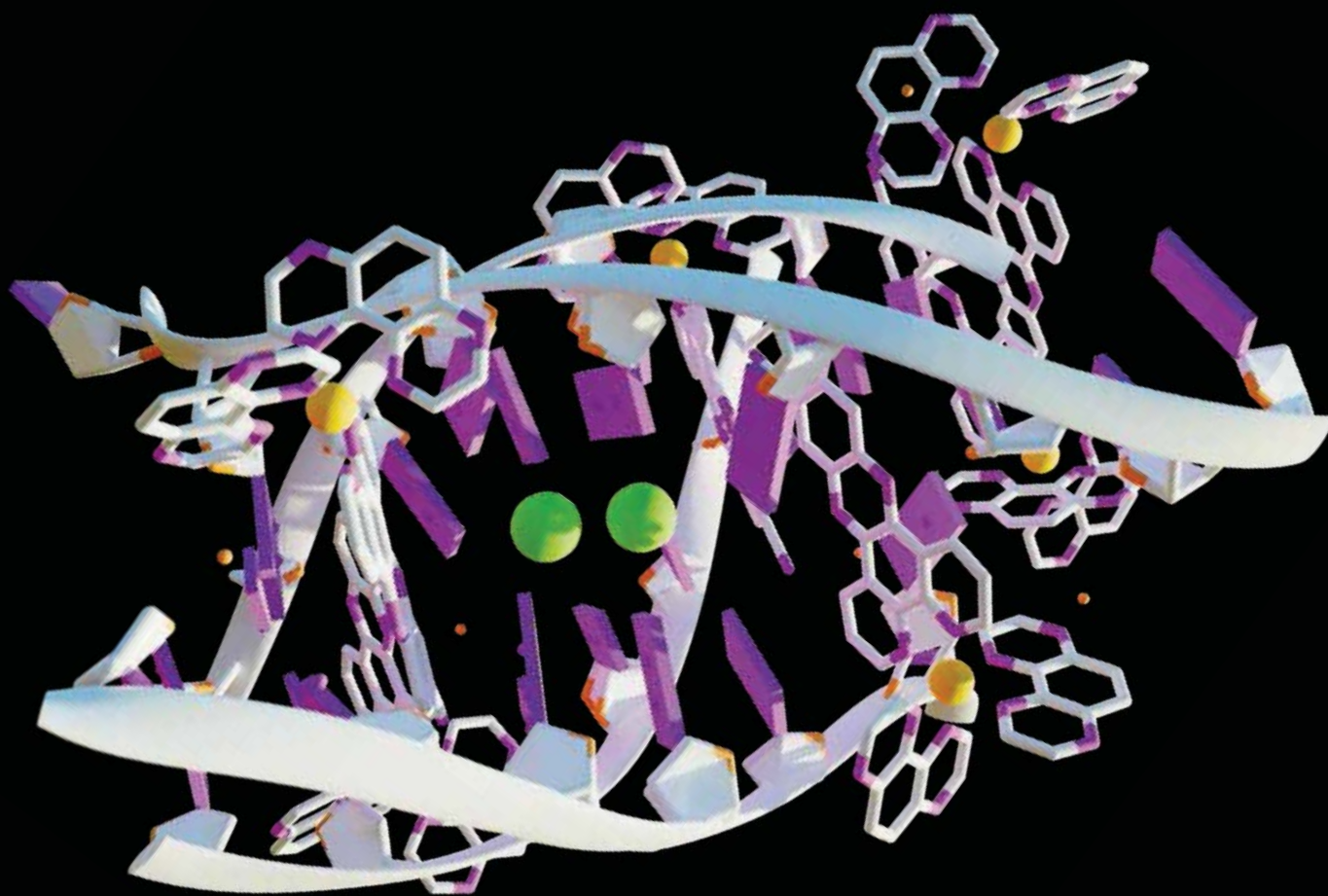


Chemické Listy

12

ročník • 118



Perzistentní organické látky

Enzymová syntéza kladribinu

Syntetické polymery *N*-vinylpyrrolidonu

Polymerní nanovlákná v chromatografii





*Krásné prožití vánočních svátků
a do nového roku pevné zdraví,
mnoho štěstí a úspěchů
v osobním i profesním životě
všem svým čtenářům a přispěvatelům
přeje redakce.*

PF 2025

Úvaha o Nobelových cenách

Udělení Nobelových cen zpravidla vyhláší sekretář Švédské královské akademie věd. V rozhovoru s Carlem-Olofem Jacobsonem (sekretářem v letech 1989–1997) jsem byl překvapen jeho názorem, že by se Nobelovy ceny měly udílet jen za vědní obory biologie, chemie a fyzika. Je to i můj názor.

Sám Jaroslav Seifert, náš nositel Nobelovy ceny za literaturu, měl pochyby o tom, že by jeho dílo něco velmi závažného přinášelo jiným národům než nám. A je jasné, že mu cena byla udělena nejen za jeho literární dílo, ale i za jeho politický postoj.

Nobelova cena za mír je také diskutabilním oceněním. Dostal ji například Jásir Arafat, mnohými považovaný za teroristu, a také různé organizace, o jejichž působení později vznikly pochybnosti. Měřit zásluhy za mír je obtížné, ne-li nemožné.

Snad nejkontroverznější je tzv. Nobelova cena za ekonomii, která Nobelovou cenou není. Je to „Cena Švédské národní banky za rozvoj ekonomické vědy na památku Alfreda Nobela“. Právě Nobelovy ceny se udílejí od roku 1901, ale tato se uděluje až od roku 1968 a svým názvem se přizívá na prestiži Nobelových cen. Nemohu si nevzpomenout na izraelskou premiérku Goldu Meirovou, která prohlásila, že se jí v životě nedostalo užitečné rady od salónních ekonomů.

Nobelovým cenám se obecně přisuzuje až magický význam. Eric Kandel, nositel ceny za biologii (správně za fyziologii nebo lékařství), se ve své knize „There is Life after the Nobel Prize“ zabývá mimo jiné tím, jak se život vědce změní po udělení Nobelovy ceny. Jiný laureát, Tim Hunt, navázal ironickou otázkou (parafrázuji): „Existuje vůbec nějaký život po Nobelově ceně?“

Když už jsme u ceny za biologii, tak právě ten původní a stále platný název „Cena za fyziologii nebo lékařství“ snad poukazuje na Nobelovu představu, že by se tato cena měla udílet zejména za vynálezy a za vývoj léků nebo přístrojů, které přímo pomáhají pacientům. Takové Nobelovy ceny jsou udělovány poměrně zřídka a stále častěji se dávají za průlomové objevy, které ve vědách o životě otevírají nové obzory a principy. Na to „dopltil“ například Antonín Holý, jehož léky, zcela unikátních chemických struktur, zachraňují zdraví a životy milionům lidí. Na Nobelovu cenu byl navrhován, ale nedostal ji.

Tak, jak se věda vyvíjí, mění se oceňovaná témata nejen v biologii, ale i v chemii a ve fyzice. Je například leckdy obtížné v cenách za chemii nějakou chemii vůbec najít. Jsou to zhruba ceny za objevy v molekulární a strukturní biologii, podobné těm, které jsou uděleny za oblast biologie. A jak o tom svědčí letošní Nobelovy ceny, oceňované objevy se posouvají do oblastí umělé inteligence, neuronových sítí, informatiky a podobných témat.

Zajímavé je, že několik Nobelových cen bylo uděleno za objevy, jejichž interpretace se později ukázala být mylná. Například Nobelovu cenu dostali Severo Ochoa a Arthur Kornberg za objev mechanismu biosyntézy nukleových kyselin. Ochoa za biosyntézu RNA, Kornberg za biosyntézu DNA. Později se ukázalo, že enzym, považovaný za klíčový v biosyntéze RNA, je zapojen spíše do degradace RNA. A enzym DNA-polymerasa, objevený Kornbergem, nesyntetizuje DNA, ale opravuje v ní chyby. Přesto nikdo nezpochybnil, že význam práce těchto vědců je obrovský a že položili základy oboru molekulární genetiky. Cenu dostali právem.

Nobelovy ceny se udílejí pouze za života oceňovaných, a to nejvýše třem osobám v každém oboru. Několikrát byl někdo opominut prostě proto, že se na objevu podíleli víceméně rovným dílem čtyři vědci. A jeden z nich tedy šel z kola ven.

Některé objevy nebyly doceněny včas, protože ti, kteří je učinili, zemřeli. Štěstí měla Barbara McClintocková, která dostala cenu za biologii ve věku 81 let. Jak popisuje ve své knize „The Double Helix“ James Watson, nebyly výsledky jejich experimentů vědeckou komunitou přijímány a McClintocková byla dokonce vysmívána až do doby, kdy věda dospěla k pochopení jejich geniálních pokusů s kukuřicí.

Jsou vědci, kteří by si cenu zasloužili, snad i více než někteří, kteří oceněni byli. I proto by se význam Nobelových cen neměl přeceňovat.

A docházelo občas i ke sporům, kdo je autorem objevu a kdo měl být oceněn. Nejznámější je případ objevu streptomycinu. Toto silné antibiotikum, účinné zejména proti tuberkulóze, izoloval v roce 1943 ze streptomycety Albert Schatz, doktorand renomovaného mikrobiologa Selmana Waksmana na Rutgersově univerzitě v USA. Oba jsou uvedeni na patentu a přijmů se vzdali ve prospěch univerzity. Později se ale ukázalo, že Waksman uzavřel s univerzitou separátní smlouvu a dostával 20 procent z licenčních poplatků za výrobu streptomycinu. Schatz podal na Waksmana žalobu a dosáhl mimosoudního vyrovnání. Nicméně Nobelovu cenu za fyziologii nebo lékařství dostal za objev streptomycinu pouze Waksman. Univerzita až v roce 1994 Albertu Schatzovi udělila za podíl na objevu streptomycinu své nejvyšší vyznamenání.

A za jaké objevy byly uděleny letošní Nobelovy ceny?

Cenu za biologii dostali dva Američané, Victor Ambros a Gary Ruvkun, za objev regulačních funkcí mikroRNA. Ještě nedávno se soudilo, že jenom asi dvě procenta lidské DNA kódují nějaké funkční molekuly. „Zbytek“, tedy těch 98 procent, byl považován za jakési genetické smetí, které genomy nasbíraly v průběhu evoluce. Tato DNA byla vnímána nejen jako nepotřebná, ale dokonce jako škodlivá, vnášející do genetické informace nežádoucí šum. Postupně se ale zjistilo, že většina genomu je transkribována do

malých molekul RNA, které nekódují vznik funkčních molekul proteinů. Ambros s Rufkunem odhalují regulační funkce těchto krátkých řetězců RNA.

Nobelova cena za chemii byla v roce 2024 udělena za nové metody stanovení prostorových struktur proteinů a za metody konstrukce proteinů zcela nových vlastností. Tedy za obor, který se spíše než chemii nazývá strukturní biologií.

Až donedávna byl zpochybňován význam různých strukturních analýz proteinů pro stanovení jejich funkčního uspořádání v buňce. Letošní laureáti tuto námitku do značné míry vyvracejí. Cena byla rozdělena mezi trojici vědců. Polovinu získal Američan David Baker, který dokázal navrhnout proteiny s novými vlastnostmi. Druhou polo-

vinu ceny obdrželi Demis Hassabis a John Jumper, oba pracující v Londýně. Ti vytvořili model umělé inteligence AlphaFold, kterým lze s velkou přesností stanovit prostorovou strukturu prakticky všech dosud identifikovaných proteinů.

Nobelovu cenu za fyziku získali jednadevadesátiletý Američan John Hopfield a Angličan Geoffrey Hinton působící v Kanadě. Cena byla udělena za „zásadní objevy a vynálezy, které umožňují strojové učení s umělými neuronovými sítěmi“. Tedy využití umělé inteligence. Je to ještě fyzika? Hopfield sám se vyjadřuje k umělé inteligenci se smíšenými pocity a upozorňuje na nebezpečí, které lidstvu možná hrozí, pokud nebude umělá inteligence pod dostatečnou lidskou kontrolou.

Václav Pačes



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.

PERZISTENTNÍ ORGANICKÉ LÁTKY PFAS: VÝZVY, DOPADY A LEGISLATIVNÍ OPATŘENÍ

LENKA MCGACHY, JIŘÍ KROUŽEK a RADEK ŠKAROHLÍD

Ústav chemie ochrany prostředí, Fakulta technologie ochrany prostředí, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, Česká republika
lenka.mc.gachy@vscht.cz

Došlo 3.8.24, přijato 18.9.24.

V únoru roku 2023 oznámila Evropská agentura pro chemické látky (ECHA), že má k dispozici očekávaný podrobný návrh na omezení více než 10 000 perfluorovaných a polyfluorovaných alkylových látek (PFAS) podle nařízení o registraci, hodnocení, povolování a omezování chemických látek (REACH). Vnitrostátní orgány Dánska, Německa, Nizozemska, Norska a Švédska předložily návrh poté, co zjistily rizika při výrobě, uvádění na trh a používání PFAS. Podle jejich názoru nejsou látky dostatečně kontrolovány a je třeba je řešit na celoevropské úrovni. Tento článek se zaměřuje na důsledky navrhovaného omezení PFAS pro spotřebitele a trhy, přičemž analyzuje možné dopady na průmysl a každodenní život. Dále diskutuje výskyt PFAS v prostředí a dopad těchto perzistentních látek na zdraví lidí a životní prostředí.

Klíčová slova: PFAS, věčné chemikálie, kontaminace, zdravotní rizika, regulace, REACH

Obsah

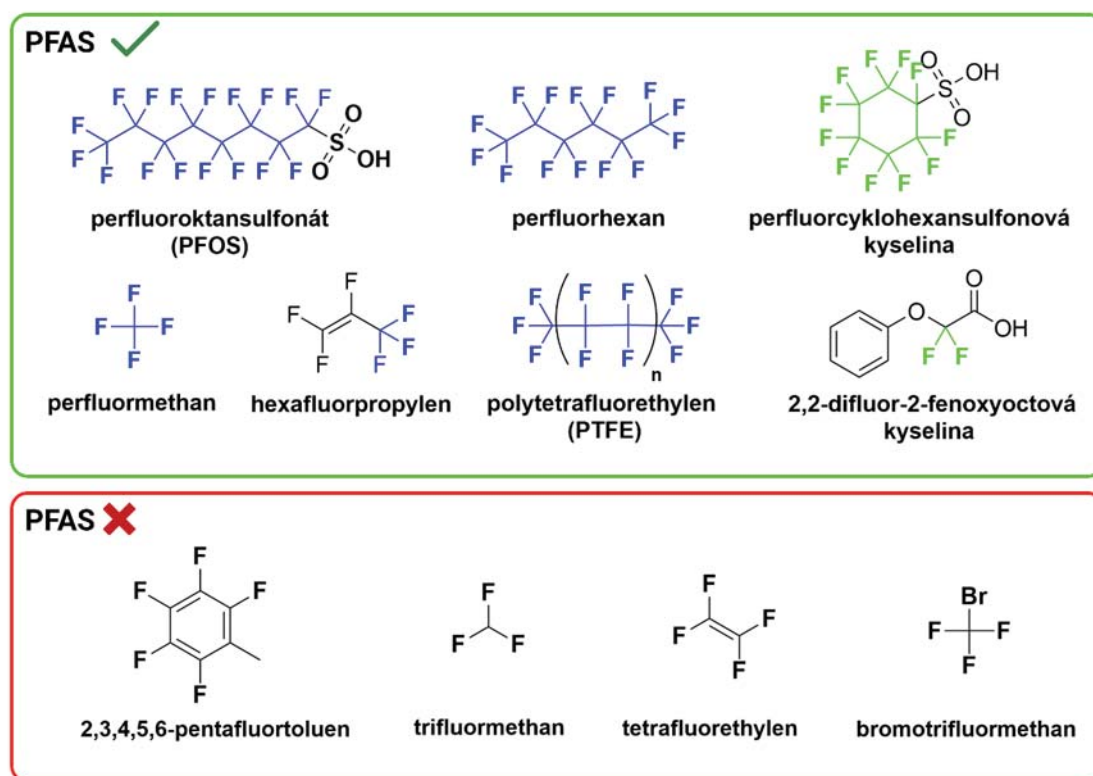
1. Vlastnosti a rizika PFAS: od užitečnosti k perzistenci a toxicitě
2. Výskyt PFAS v životním prostředí
3. Regulace a omezování PFAS: legislativní kroky a budoucí výzvy
 - 3.1. Hlavní posuzované varianty omezení
 - 3.2. Dopady na společnost
4. Závěr

1. Vlastnosti a rizika PFAS: od užitečnosti k perzistenci a toxicitě

Perfluorované a polyfluorované alkylové látky (PFAS), rovněž známé jako „věčné chemikálie“, jsou velkou skupinou široce používaných syntetických fluorovaných organických látek¹. Podle definice Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (OECD) jsou PFAS definovány jako fluorované sloučeniny obsahující alespoň jeden plně fluorovaný methylový nebo methylenový uhlíkový atom, který není vázán na atomy vodíku, chloru, bromu nebo jodu. To znamená, že s několika výjimkami se za PFAS považují všechny chemické látky obsahující alespoň jednu perfluorovanou methylovou skupinu ($-\text{CF}_3$) nebo perfluorovanou methylenovou skupinu ($-\text{CF}_2-$)¹ (obr. 1).

Přítomnost pevné vazby mezi uhlíkem a fluorem je základem jedinečných vlastností PFAS, jako například tepelná odolnost či odpuzování mastnoty a vody, díky nimž jsou PFAS používány ve stovkách průmyslových a spotřebitelských výrobků², přičemž z více než 12 000 známých PFAS se aktuálně aktivně využívá více než 1400 z nich³. Na druhou stranu je tato vazba ovšem také hlavním problémem PFAS: jsou perzistentní, což vede k jejich dlouhodobé přítomnosti v životním prostředí. Přestože se mohou některé PFAS, zejména fluorotelomerní prekurzory či prekurzory perfluoralkylových kyselin (PFAA), částečně rozkládat, transformačním produktem je opět jiná perzistentní PFAS, přičemž se většinou jedná o perfluorkarboxylové kyseliny (PFCA) (např. kyselina perfluoroktanová (PFOA)) a perfluorsulfonáty (PFSA) (např. perfluoroktansulfonát (PFOS))⁴.

PFAS se mohou snadno šířit prostředím, pronikat půdou a kontaminovat zdroje pitné vody a přitom je jejich odstranění značně obtížné a nákladné^{5,6}. Díky své schopnosti bioakumulace^{7,8} mohou relativně nízké koncentrace PFAS (v řádu ng l^{-1}) v prostředí vést k vyšším hladinám v živých organismech, zejména na vrcholu potravního řetězce, což představuje významné zdravotní riziko pro člověka⁹. Délka uhlíkového řetězce PFAS je klíčová pro jejich vlastnosti: sloučeniny s dlouhým řetězcem, jako PFOS a PFOA, které patří mezi starší, tzv. „legacy“ PFAS, a obsahují 8 atomů uhlíku, byly prvními široce využívanými PFAS. Tyto látky jsou známé svou vysokou perzistencí, bioakumulací a toxicitou. Expozice PFOA



Obr. 1. Příklady látek, které jsou a nejsou považovány za PFAS podle definice OECD¹; modré funkční skupiny představují plně fluorované methylové části molekuly ($-\text{CF}_3$), zatímco zelené funkční skupiny označují plně fluorované methylenové části molekuly ($-\text{CF}_2-$). Vytvořeno v BioRender. McGachy L. (2024) BioRender.com/f03o451

a PFOS je spojena s mnoha negativními zdravotními důsledky jako například onemocněním štítné žlázy, zvýšenou hladinou cholesterolu, vlivem na reprodukci a plodnost, imunotoxicitou, poškozením jater, rakovinou ledvin, varlat a prsu^{10–12}. Toxicita byla prokázána i u dalších starších PFAS. Například expozice perfluorhexansulfonové kyseliny (PFHxS) způsobuje zhoršený vývoj plodu¹³, zatímco perfluorononánová kyselina (PFNA) vykazuje vývojovou toxicitu u myši, podobně jako PFOS a PFOA, včetně zvětšení jater, zvýšené úmrtnosti mláďat a zpožděného vývoje při vyšších dávkách^{14,15}. Celkově jsou však toxikologická data o mnoha PFAS stále nedostatečná, což je způsobeno především nedostatkem citlivých analytických metod pro přesné měření expozice a potřebou lepších údajů o výskytu PFAS v potravinách a životním prostředí¹⁶.

Poté, co začala vycházet najevo zdravotní a environmentální rizika spojená se staršími PFAS, se výrobci zaměřili na nové, tzv. „emerging“ PFAS s kratším řetězcem (4 až 6 atomů uhlíku), které byly považovány za bezpečnější alternativy. Patří mezi ně například GenX, který se používá jako náhrada PFOA při výrobě fluoropolymerů. Ačkoliv jsou tyto nové PFAS pravděpodobně méně toxické a absorbují se v menší míře, zůstávají perzistentními

látkami a mohou se v prostředí transformovat na jiné perzistentní sloučeniny¹⁷. Podobně jako starší PFAS mohou tyto nové látky narušovat jaterní metabolismus, což vede ke zvýšenému zpětnému vstřebávání žlučových kyselin a hromadění lipidů v játrech, a tím přispívají k jejich celkovému toxickému působení na organismus^{18,19}. Kromě toho jsou lépe rozpustné ve vodě, hůře se vážou na povrchy a mohou se šířit prostředím snadněji než jejich předchůdci s dlouhým řetězcem²⁰.

Dále se ukazuje, že výroba některých PFAS, které byly považovány za látky vzbuzující nízké obavy (například fluoropolymery, mezi něž patří například polytetrafluorethylen (PTFE)), je spojena s emisemi PFAS s dlouhým i krátkým řetězcem, které jsou do prostředí uvolňovány po celý jejich životní cyklus a které vzbuzují závažné obavy ohledně jejich toxicity a nepříznivých účinků na člověka a životní prostředí²¹. Současně, některé PFAS vznikají rozkladem halogenovaných látek v prostředí. Jako příklad lze uvést fluorované skleníkové plyny, takzvané F-plyny, které mohou v prostředí degradovat za vzniku toxické kyseliny trifluoroctové^{22,23}.

2. Výskyt PFAS v životním prostředí

Ačkoliv většina dostupných údajů z monitorování prostředí je dostupná pro PFOA a PFOS, i další PFAS byly zjištěny po celém světě, dokonce například i ve sněhu na Mount Everestu²⁴. PFAS byly identifikovány v povrchových vodách v řadě evropských zemí včetně České republiky, ale i v dalších mediích, jako například půdě, či podzemní vodě²⁵. Bylo zjištěno, že hladiny PFOS v dešťové vodě v Evropě překračují normu EU pro kvalitu životního prostředí pro povrchové vody²⁶. PFAS byly rovněž nalezeny v odpadech ze zemědělství, jako je prasečí kejda, drůbeží hnůj a hnůj mléčného skotu²⁷. Tyto látky byly také detekovány ve vzorcích získaných zametáním ulic²⁸. Kromě toho byly PFAS identifikovány v živých organismech, jako jsou ryby²⁹, draví ptáci a savci^{30,31}. Byly zjištěny také v lidské krvi³² a mateřském mléce³³.

USA provedly jednu z nejrozsáhlejších revizí výskytu PFAS v pitné vodě na světě. Například testování veřejných vodních zdrojů v roce 2016 zjistilo PFAS v dodávkách vody sloužících odhadem 16,5 milionu lidí, včetně 6 milionů s kombinovanou kontaminací PFOS a PFOA⁹ přesahující maximální limity doporučené americkou Agenturou pro ochranu životního prostředí (EPA), které činí 4 ng l⁻¹ (cit.³⁴). Novější testování provedené organizací EWG identifikovalo ke květnu 2024 nejméně 6 189 míst kontaminovaných PFAS v 50 státech USA³⁵.

V Evropě bylo podle The Nordic Council of Ministers³⁶ odhadnuto přibližně 100 tisíc míst potenciálně emitujících PFAS, přičemž počet míst, která by mohla být kontaminována a vyžadovat sanační zásah, byl ještě vyšší. Na základě těchto údajů, které naznačovaly, že existuje mnohem více kontaminovaných míst, jež je třeba identifikovat a vyhodnotit jejich rizika, byla provedena studie v rámci projektu „Forever Pollution Project“ (FPP). Tento projekt si klád za cíl zmapovat zátěž PFAS v rámci EU³⁷. FPP byl zahájen v dubnu 2022 pěti novináři z Belgie, Francie, Německa, Itálie a Nizozemska³⁸. Cílem bylo lokalizovat všechna výrobní zařízení PFAS v Evropě. Projekt se následně rozšířil a zahrnoval více kategorií provozoven PFAS v EU (včetně ČR), Velké Británii, Norsku, na Islandu, v Lichtenštejnsku a ve Švýcarsku. FPP mapoval tři kategorie kontaminace PFAS: známá místa kontaminace, místa předpokládané kontaminace a „známé uživatele PFAS“. Základní mapování vedl francouzský deník Le Monde. Středobodem projektu byla mapa vytvořená po shromáždění údajů o kontaminaci PFAS ze stovek dokumentů, přičemž se jednalo o shromažďování dostupných dat, nikoliv o průzkum samotný. FPP identifikoval 22 934 známých kontaminovaných míst, včetně 20 výrobních zařízení PFAS, a 21 426 „předpokládaných kontaminovaných míst“, včetně 13 745 míst pravděpodobně kontaminovaných vypouštěním fluorované vodní filmotvorné pěny (AFFF), 2 911 průmyslových zařízení a 4 752 míst souvisejících s odpady obsahujícími PFAS. Kromě toho FPP identifikoval 231 „známých uživatelů PFAS“, což je nová kategorie míst se střední úrovní důkazů o používání PFAS, která jsou považována za pravděpodobné zdroje kontami-

nace. V ČR bylo identifikováno 31 známých míst kontaminovaných PFAS. Mapa nicméně nezahrnuje například údaje o kontaminaci z pilotní studie o PFAS zaměřené na vytvoření seznamu sledovaných podzemních vod, které navzdory Aarhuské úmluvě, která zaručuje přístup k informacím o životním prostředí, Evropská komise odmítla poskytnout. Evropská komise rovněž odmítla poskytnout soubory údajů z 11 zemí, mezi něž spadá ČR, v kterých bylo zaznamenáno detekovatelné množství PFAS v podzemních vodách.

Zkušenosti a data získaná z USA i z projektu FPP naznačují, že kromě pitné vody je potřeba monitorovat také další matrice, jako jsou povrchové vody, podzemní vody, odpadní vody a sedimenty. Tento přístup nám může pomoci získat informace o zdrojích kontaminace PFAS a pochopit, jak se PFAS chovají v různých složkách životního prostředí²⁵. Rovněž je důležité zkoumat zdroje PFAS, a to včetně potenciálních emisí z technologií používaných k jejich odstraňování, vzájemné interakce těchto sloučenin, dobu jejich přetrvávání v různých prostředích a jejich schopnost se šířit v různých složkách životního prostředí³⁹.

3. Regulace a omezování PFAS: legislativní kroky a budoucí výzvy

Od roku 2009 je PFOS a jeho soli zahrnuty do mezinárodní Stockholmské úmluvy, která má za cíl vyloučit jejich používání. V roce 2019 byla úmluva rozšířena na PFOA, její soli a příbuzné sloučeniny, a v roce 2022 se regulace dále vztáhla i na PFHxS, její soli a příbuzné sloučeniny, se společným cílem postupné globální eliminace těchto látek⁴⁰. V roce 2020 stanovil Evropský úřad pro bezpečnost potravin (ESFA) skupinový tolerovatelný týdenní příjem (TWI) ve výši 4,4 ng kg⁻¹ tělesné hmotnosti pro PFOA, PFOS, PFNA a PFHxS, které podle aktuálních studií nejvíce přispívají k hladinám PFAS pozorovaným v lidském séru⁴¹. Další legislativní kroky, jako například přísnější limit 0,1 µg l⁻¹ pro všechny PFAA v pitné vodě v EU⁴², byly přijaty v roce 2021, což je v souladu se skupinovým přístupem k PFAS, nicméně ale nezabraňuje samotným emisím PFAS do životního prostředí.

Tyto postupné regulační kroky, ačkoli důležité, se ukázaly jako nedostatečné pro komplexní řešení problematiky PFAS. Vzhledem k širokému použití PFAS v průmyslu a spotřebních výrobcích, jejich směsným účinkům a vysokým společenským nákladům spojeným s kontaminací a zdravotními dopady, je za nejúčinnější způsob ochrany veřejného zdraví a životního prostředí považován komplexní zákaz PFAS. Tento přístup by zabránil nahrazení známých nebezpečných PFAS méně prostudovanými alternativami, které mohou být potenciálně stejně škodlivé, a zároveň by řešil problém PFAS jako celé skupiny látek, nikoliv jen jednotlivých sloučenin.

V reakci na tuto situaci vnitrostátní orgány Dánska, Německa, Nizozemska, Norska a Švédska předložily Evropské agentuře pro chemické látky (ECHA) návrh na omezení PFAS podle nařízení EU o chemických látkách

REACH, které zahrnuje více jak 10 000 perzistentních PFAS. Dne 22. března 2023 začalo šestiměsíční veřejné konzultační období, které skončilo 25. září 2023. Během této doby mohly zainteresované strany, včetně organizací, společností a jednotlivců, předkládat své připomínky k návrhu. ECHA obdržela více než 5 600 připomínek od více než 4 400 organizací, společností a jednotlivců⁴³. Nyní probíhá hodnocení ekonomických, sociálních a environmentálních dopadů navrhovaného zákazu. To zahrnuje analýzu možných dopadů na průmysl, spotřebitele a životní prostředí. Po vyhodnocení připomínek a dopadů návrhu bude následovat proces schvalování⁴⁴. Pokud bude návrh schválen, budou stanoveny konkrétní termíny a přechodná období pro implementaci omezení. Očekává se, že omezení PFAS vstoupí v platnost v letech 2026/2027 a bude zahrnovat přísná pravidla pro výrobu, uvádění na trh a používání PFAS, s cílem snížit jejich emise do životního prostředí.

3.1. Hlavní posuzované varianty omezení

V návrhu omezení⁴⁵ se uvádí, že by se mělo co nejdříve zamezit uvolňování PFAS do životního prostředí (cílem návrhu je snížení emisí PFAS do prostředí o 96 % během 30 let od přijetí). Návrh uvádí, že vzhledem k tomu, že PFAS jsou chemicky velmi stabilní, je důležité zohlednit jejich uvolňování ve všech fázích životního cyklu. Nejlepší možností, jak zabránit emisím PFAS do životního prostředí, je proto zakázat výrobu a používání PFAS v co největším rozsahu. Návrh omezení analyzuje přiměřenost úplného zákazu (možnost omezení 1 (RO1)) všech PFAS. Vnitrostátní orgány navrhují, aby RO1 vstoupila v platnost po uplynutí přechodného období 18 měsíců. Návrh omezení srovnává RO1 s možností omezení 2 (RO2), tedy zákazem všech PFAS s výhradou ve většině případů časově omezených výjimek definovaných pro konkrétní použití v délce buď pěti, nebo dvanácti let po skončení přechodného období⁴⁶. Thijs de Kort, holandský koordinátor pro univerzální omezení PFAS, řekl během semináře 5. dubna 2023, že jako nejvhodnější se jeví pravděpodobně varianta RO2 (cit.⁴⁷).

3.2. Dopady na společnost

Vzhledem k množství PFAS, na které se návrh zaměřuje, se toto omezení bude týkat řady odvětví. Zákaz by měl platit například pro PFCA, které se využívají při impregnaci textilu či jako lubrikanty, dále pak polymerních PFAS, lépe známých jako fluoropolymery, mezi něž patří například PTFE známý pod obchodním názvem „Teflon“, používaný v celé řadě odvětví mimo jiné i při výrobě Gore-Texu. Zákaz se bude také týkat i některých F-plynů, například perfluormethanu a perfluorhexanu, které podle definice OECD do skupiny PFAS také spadají. F-plyny se používají v celém chladírenském řetězci k udržení čerstvosti a bezpečnosti potravin, v klimatizačních jednotkách a tepelných čerpadlech jako „pracovní kapalina“ systémů a jako vysoce účinná nadouvadla pro výrobu izo-

lačních pěn a protipožárních prostředků. V zásadě se zákaz vztahuje na celou řadu odvětví, a proto bude mít dopad na většinu podniků v celé EU.

Okamžitý zákaz některých PFAS by mohl vést k narušení složitých dodavatelských řetězců v průmyslových odvětvích a nedostatku některých produktů na trhu. Určité výrobky obsahující PFAS, například perfluorsulfonové membrány, které dodávají ochranným oděvům používaným pracovníky v ropném a plynárenském průmyslu odolnost proti šíření plamene, jsou nezbytné a nemají prozatím náhradu. Proto bude nutné kritické posouzení jednotlivých výrobků a nalezení vhodných náhrad. Na druhou stranu existuje řada výrobků s obsahem PFAS, které lze okamžitě vyloučit z používání, protože nejsou nezbytné pro zdraví, bezpečnost nebo nemají přínos pro společnost. Mezi tyto výrobky patří například zubní nitě s PTFE, povrchové úpravy, které dodávají oděvům, koberecům a papíru odolnost proti vodě, oleji, špíně a skvrnám, či lyžařské vosky a kosmetické přípravky, jako například voděodolné make-upy. Rovněž existuje řada výrobků, pro které jsou nebo mohou být rychle dostupné alternativy k PFAS. Jako příklad lze uvést filmtvorná pěnidla (AFFF), ve kterých se po desetiletí používaly PFAS a pro které jsou na trhu dostupné náhrady bez obsahu PFAS, využívané na některých komerčních letištích⁴⁸. Dalším použitím dostupných náhrad jsou nepromokavé bundy bez obsahu PFAS, které jsou již na trhu běžně dostupné. V některých případech samozřejmě bude potřeba, aby se alternativy staly známějšími a snadněji dostupnými. Alternativní výrobky mohou být zpočátku dražší než jejich konkurence obsahující PFAS. Lze však očekávat, že po větším rozšíření na trhu se náklady sníží⁴⁸.

Se zákazem PFAS lze očekávat také nárůst odpadů spojených s vyřazenými systémy, produkty či médii (například chladivými), které PFAS obsahují. Dle slov zmínovaného Thijs de Korta se bude navíc zákaz týkat i recyklovaných výrobků, tudíž opět dojde k nárůstu odpadů a nákladů spojených s jejich odstraňováním. Na druhou stranu i při krátkodobém nárůstu odpadů se předpokládá, že přijetí zákazu povede ke snížení emisí PFAS do prostředí o více jak 40 milionů tun během 30 let od přijetí a náklady spojené s těmito emisemi by mnohonásobně převyšovaly náklady spojené se zákazem PFAS (cit.⁴⁷).

4. Závěr

Rozsah omezení PFAS je jedním z nejrozsáhlejších regulačních opatření v historii EU, zaměřeným na více než 10 000 látek s cílem významně snížit jejich uvolňování do životního prostředí. Tato regulace bude mít značné ekonomické a sociální dopady, protože mnoho společností bude muset hledat alternativní materiály a technologie. Současné využití PFAS je velmi rozmanité. Zatímco ve spotřebitelských výrobcích je jejich náhrada často relativně snadná, v průmyslových procesech může být tento proces složitější a vyžaduje důkladné posouzení technických

vlastností. Primárním cílem by měla být spolupráce mezi výrobcí, uživateli, vládními orgány a dalšími zainteresovanými stranami, aby proces postupného nahrazování PFAS a hodnocení alternativ probíhal transparentně a konzistentně. Při řešení otázky PFAS je důležité zamyslet se nad širším kontextem výroby perzistentních látek. Namísto produkce dalších chemikálií, které se nikdy nerozloží, by se vědci měli zaměřit na vývoj látek, které jsou po použití přirozeně rozložitelné. Tento přístup je v souladu s principy zelené chemie, které již několik desetiletí podporují vývoj udržitelnějších chemických látek. Tímto způsobem můžeme nejen řešit problém PFAS, ale také předcházet vzniku podobných environmentálních výzev v budoucnosti.

LITERATURA

- Wang Z. a 11 spoluautorů: *Environ. Sci. Technol.* 55, 15575 (2021).
- Saleh N. B., Khalid A., Tian Y., Ayres C., Sabaraya I. V., Pietari J., Hanigan D., Chowdhury I., Apul O. G.: *Environ. Sci.: Water Res. Technol.* 5, 198 (2019).
- Glüge J., Scheringer M., Cousins I. T., DeWitt J. C., Goldenman G., Herzke D., Lohmann R., Ng C. A., Trier X., Wang Z.: *Environ. Sci.: Processes Impacts* 22, 2345 (2020).
- Butt C. M., Muir D. C. G., Mabury S. A.: *Environ. Toxicol. Chem.* 33, 243 (2014).
- Bruton T. A., Sedlak D. L.: *Chemosphere* 206, 457 (2018).
- Kwiatkowski C. F. a 15 spoluautorů: *Environ. Sci. Technol. Lett.* 7, 532 (2020).
- Martin J. W., Mabury S. A., Solomon K. R., Muir D. C. G.: *Environ. Toxicol. Chem.* 22, 196 (2003).
- Mudumbi J. B. N., Ntwampe S. K. O., Matsha T., Mekuto L., Itoba-Tombo E. F.: *Environ. Monit. Assess.* 189, 402 (2017).
- Hu X. C. a 11 spoluautorů: *Environ. Sci. Technol. Lett.* 3, 344 (2016).
- Cathey A. L., Nguyen V. K., Colacino J. A., Woodruff T. J., Reynolds P., Aung M. T.: *J. Exposure Sci. Environ. Epidemiol.* 33, 687 (2023).
- Ernst A., Brix N., Lauridsen L. L. B., Olsen J., Parner E. T., Liew Z., Olsen L. H., Ramlau-Hansen C. H.: *Environ. Health Perspect.* 127, 017004 (2019).
- Midgett K., Peden-Adams M. M., Gilkeson G. S., Kamen D. L.: *J. Appl. Toxicol.* 35, 459 (2015).
- Yao W., Xu J., Tang W., Gao C., Tao L., Yu J., Lv J., Wang H., Fan Y., Xu D.-X.: *Environ. Int.* 177, 108014 (2023).
- Das K. P., Grey B. E., Rosen M. B., Wood C. R., Tatum-Gibbs K. R., Zehr R. D., Strynar M. J., Lindstrom A. B., Lau C.: *Reprod. Toxicol.* 51, 133 (2015).
- Rockwell C. E., Turley A. E., Cheng X., Fields P. E., Klaassen C. D.: *Clin. Exp. Pharmacol.* (2013). doi: 10.4172/2161-1459.S4-002.
- Schrenk D., Bignami M., Bodin L., Chipman J. K., del Mazo J., Grasl-Kraupp B., Hogstrand C., Hoogenboom L., Leblanc J. C.: *EFSA J.* 18, e06223 (2020).
- Li F., Duan J., Tian S., Ji H., Zhu Y., Wei Z., Zhao D.: *Chem. Eng. J.* 380, 122506 (2020).
- Schlezing J., Puckett H., Oliver J., Nielsen G., Heiger-Bernays W., Webster T.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 405, 115204 (2020).
- Salihovic S., Dickens A., Schoultz I., Fart F., Sinisalu L., Lindeman T., Halfvarsson J., Oresic M., Hyötyläinen T.: *ChemRxiv.* (2019). doi:10.26434/chemrxiv.9772499.v1.
- Campos Pereira H., Ullberg M., Kleja D. B., Gustafsson J. P., Ahrens L.: *Chemosphere* 207, 183 (2018).
- Lohmann R. a 12 spoluautorů: *Environ. Sci. Technol.* 54, 12820 (2020).
- Ball J. C., Wellington T. J.: *Air Waste* 43, 1260 (1993).
- Boutonnet J. C. a 14 spoluautorů: *Hum. Ecol. Risk Assess.: Int. J.* 5, 59 (1999).
- Miner K. R., Clifford H., Taruscio T., Potocki M., Solomon G., Ritari M., Napper I. E., Gajurel A. P., Mayewski P. A.: *Sci. Total Environ.* 759, 144421 (2021).
- Ackerman Grunfeld D., Gilbert D., Hou J., Jones A. M., Lee M. J., Kibbey T. C. G., O'Carroll D. M.: *Nat. Geosci.* 17, 340 (2024).
- Cousins I. T., Johansson J. H., Salter M. E., Sha B., Scheringer M.: *Environ. Sci. Technol.* 56, 11172 (2022).
- Munoz G. a 13 spoluautorů: *Environ. Sci. Technol.* 56, 6056 (2021).
- Ahmadireskety A., Da Silva B. F., Robey N. M., Douglas T. E., Aufmuth J., Solo-Gabriele H. M., Yost R. A., Townsend T. G., Bowden J. A.: *Environ. Sci. Technol.* 56, 6069 (2022).
- Surma M., Hliwa P., Sznajder-Katarzyńska K., Wiczowski W., Topolska J., Zieliński H.: *Environ. Toxicol. Chem.* 40, 3317 (2021).
- Androulakis A. a 26 spoluautorů: *Chemosphere* 287, 131775 (2022).
- Groffen T., Lopez-Antia A., D'Hollander W., Prinsen E., Eens M., Bervoets L.: *Environ. Pollut.* 228, 140 (2017).
- Göckener B., Weber T., Rüdell H., Bücking M., Klossa-Gehring M.: *Environ. Int.* 145, 106123 (2020).
- Serrano L., Iribarne-Durán L. M., Suárez B., Artacho-Cordón F., Vela-Soria F., Peña-Caballero M., Hurtado J. A., Olea N., Fernández M. F., Freire C.: *Int. J. Hyg. Environ. Health* 236, 113796 (2021).
- USEPA: <https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas>, staženo 29. 7. 2024.
- EWG: http://www.ewg.org/interactive-maps/pfas_contamination/, staženo 30. 7. 2024.
- Goldenman G., Fernandes M., Holland M., Tugran T., Nordin A., Schoumacher C., McNeill A.: *The cost of inaction : A socioeconomic analysis of environmental and health impacts linked to exposure to PFAS.*

- Nordisk Ministerråd, 2019.
37. Corder A. a 17 spoluautorů: *Environ. Sci. Technol.* 58, 6616 (2024).
 38. FPP: <https://foreverpollution.eu/#>, staženo 30. 7. 2024.
 39. Johnson A., Shelton-Davenport M., Mantus E.: *Understanding, Controlling, and Preventing Exposure to PFAS: Proceedings of a Workshop in Brief*. National Academies Press, Washington, D.C. 2020.
 40. StockholmConvention: <https://chm.pops.int/Implementation/IndustrialPOPs/PFAS/Overview/tabid/5221/Default.aspx>, staženo 30. 7. 2024.
 41. EFSA: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/pfas-food-efsa-assesses-risks-and-sets-tolerable-intake>, staženo 15. 9. 2024.
 42. EUR-Lex: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2020/2184/oj>, staženo 30. 7. 2024
 43. ECHA: <https://echa.europa.eu/cs/-/echa-receives-5-600-comments-on-pfas-restriction-proposal>, staženo 30. 7. 2024.
 44. ECHA: <https://echa.europa.eu/cs/-/next-steps-for-pfas-restriction-proposal>, staženo 30. 7. 2024.
 45. ECHA: <https://echa.europa.eu/documents/10162/f605d4b5-7c17-7414-8823-b49b9fd43aea>, staženo 31. 7. 2024.
 46. Wollin K.-M. a 10 spoluautorů: *Arch. Toxicol.* 97, 3305 (2023).
 47. ECHA-Events: <https://echa.europa.eu/cs/-/next-steps-for-pfas-restriction-proposal>, staženo 30. 7. 2024.
 48. Cousins I. T. a 11 spoluautorů: *Environ. Sci.: Processes Impacts* 21, 1803 (2019).

L. McGachy, J. Kroužek, and R. Škarohlíd
(*Department of Environmental Chemistry, University of Chemistry and Technology Prague, Czech Republic*):
Persistent Organic Pollutants PFAS: Challenges, Impacts and Legislative Measures

In February 2023, the European Chemicals Agency (ECHA) announced that it has an expected detailed proposal for the restriction of more than 10,000 per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) under the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) Regulation. The national authorities of Denmark, Germany, the Netherlands, Norway and Sweden submitted the proposal after identifying risks in the production, marketing and use of PFAS. In their view, the substances are not sufficiently controlled and need to be addressed at EU level. This article focuses on the implications of the proposed restriction of PFAS for consumers and markets, analysing the possible impacts on industry and everyday life. It also discusses the occurrence of PFAS in the environment and the impact of these persistent compounds on human health and the environment.

Keywords: PFAS, forever chemicals, contamination, health risks, regulation, REACH



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.

ENZYMOVÁ SYNTÉZA A JEJÍ VYUŽITÍ VE VÝROBĚ KLADRIBINU

ZDEŇKA ČÍŽKOVÁ, VLADIMÍR MAŤHA a KAREL BENEŠ

VUAB Pharma a.s., Středisko Enzymy České Budějovice, Nemanická 2722, 370 10 České Budějovice, Česká republika
zcizkova01@gmail.com

Došlo, přijato 27.9.24.

Enzymová syntéza představuje alternativu k chemické syntéze a poskytuje nové možnosti v přípravě farmaceuticky účinných látek. Cílem je minimalizovat neefektivnost chemického způsobu přípravy a zvýšení jeho účinnosti. Navzdory pokroku se biotechnologické procesy v syntéze nukleosidů, kde se využívá katalýzy nukleosidovými fosforylasami, průmyslově aktivně neuplatňují. Rozvoj enzymového způsobu syntézy by mohl přinést výhody jak z hlediska zlepšení účinnosti a jednoduchosti procesu, tak minimalizaci spotřeby organických rozpouštědel a tím i dopadu na životní prostředí. Využití enzymové syntézy ve výrobě kladribinu přináší jednoduchý a rychlý způsob výroby této účinné látky ve vysoké čistotě bez vzniku nežádoucích vedlejších produktů.

Klíčová slova: enzymová syntéza, transglykosidasy, nukleosidový analog, kladribin

Obsah

1. Úvod
2. Výhody enzymové syntézy
3. Enzymová syntéza kladribinu
4. Nový přístup v enzymové syntéze kladribinu
5. Závěr

1. Úvod

Nukleosidy a fosforylované formy, nukleotidy, jsou vysoce funkční biomolekuly, jež patřily mezi první organické molekuly na Zemi¹. β -nukleosidy jsou stavebními jednotkami DNA a RNA, podílejí se na přenosu buněčné energie a jako kofaktory enzymových přeměn jsou využívány všemi organismy na naší planetě. V posledních letech se analogy nukleosidů staly významnými sloučeninami v lékařské i biologické oblasti. Jsou využívány jako farmaceuticky účinné látky v léčbě různých druhů rakoviny i proti virovým infekcím^{2,3}. V mnoha případech může podávání analogů nukleosidů inhibovat polymerasy nebo kinasy tak, aby se zpomalila buď virová proliferace, nebo příznaky rakoviny, což umožní imunitnímu systému pacienta vyrovnat se s onemocněním. Další možností je zásah do replikace buněk a zavedení mutací, které vedou ke snížení životaschopnosti nebo dokonce smrti buněk⁴.

Výroba nukleosidů však není nijak triviální. Jejich relativně vysoký obsah heteroatomů způsobuje, že jsou mnohé z nich špatně rozpustné v běžných organických rozpouštědlech. Uspořádání množství funkčních skupin

(zejména na ribosylové části) vyžaduje vysoký stupeň ochrany těchto skupin a vysoký stupeň selektivity v klíčových vazebných krocích. Z tohoto důvodu je „účinná“ syntéza nukleosidů stále považována za výzvu v oblasti organické chemie i po více jak sedmdesáti letech výzkumu⁵.

Syntéza nukleosidů se obvykle provádí *N*-glykosylací nukleobáze, kdy se na heterocyklickou bázi naváže ribosylová skupina. Ačkoliv tato kritická reakce pro přípravu nukleosidů působí jednoduše, je komplikovaná zejména problémy s diastereospecifitou a regiospecifitou, která je způsobena nízkou nukleofilitou bázi a hustotou funkčních skupin na ribosylové části⁶.

Požadovaná vazba nukleobáze k anomernímu centru a ribosylové skupiny za vzniku β -nukleosidu není selektivní a je doprovázena vedlejšími reakcemi včetně tvorby α -nukleosidů, výsledkem je komplexní směs α - a β -nukleosidů. Syntéza nukleosidových analogů je časově náročná a často ji charakterizují malé výtěžky, nízká čistota produktu i vysoké procesní náklady. Dlouhodobým trendem ve výrobě je zlepšení a zjednodušení procesu syntézy, objevuje se snaha nahradit chemickou syntézu aplikací přístupů tzv. zelené chemie, zejména enzymovou syntézou^{7,8}.

2. Výhody enzymové syntézy

Principy zelené chemie a obavy o životní prostředí jsou ve farmaceutickém průmyslu stále více diskutovány⁹. Cílem je především minimalizovat neefektivnost chemické

syntézy, množství chemického odpadu a zvýšit účinnost syntéz. Vývoj nových chemických reakcí a reakčních podmínek, které mohou potenciálně přinést výhody pro chemické syntézy z hlediska účinnosti zdrojů a energie, selektivity produktů, jednoduchosti procesu a bezpečnosti pro zdraví a životní prostředí¹⁰. K řešení těchto problémů jsou zapotřebí nová inovativní řešení ve všech syntetických procesech, ať jde o suroviny, reakce, rozpouštědla nebo možnosti separace. Enzymové syntézy se zaměřují na nalézání nových reakcí, které mohou zvyšovat zisk cílového produktu, a naopak minimalizovat vznik vedlejších produktů. Použití enzymů zvyšuje chemo-, regio- a stereoselektivitu reakce, což souvisí s rozvojem tzv. průmyslové biotechnologie v systémech výroby léčiv¹¹. Základním požadavkem pro enzymovou syntézu je enzym, záleží však na jeho zdroji, ceně a dostupnosti.

Většina přístupů se stále zaměřuje buď na molekuly podobné již existujícímu léčivu, čímž se uplatňuje tzv. heterocyklická chemie, nebo na jednotlivé transformace. V literatuře chybí komplexní posouzení udržitelnosti nebo účinnosti pro chemii typu glykosylace¹².

V důsledku tohoto trendu došlo k velkému vývoji v oblasti enzymových nukleosidových fosforylas¹³. Jedná se o enzymy, které se nejčastěji používají pro syntézu nukleosidů transglykosylací, kde se přenášejí glykosylové zbytky z nukleosidů na různé purinové nebo pyrimidinové báze a analogy na akceptorové báze. Nukleosid fosforylasy reverzibilně katalyzují fosforylaci ribo- a deoxyribonukleosidů štěpením *N*-glykosidických vazeb nukleosidů za vzniku nukleobáze a pentosy-1-fosfátu. Ta se posléze spojí s požadovanou modifikovanou bází buď stejně, nebo jiné nukleosidové fosforylasy za vzniku nukleosidového analogu^{11,14}. Zajímavé je, že nukleosidové fosforylasy vykazují dokonalou regio- a stereoselektivitu, glykosylace umožňuje reakce s nechráněnými funkčními skupinami a snadno dostupnými výchozími materiály¹⁵. Kombinovaným použitím dvou nebo více enzymů lze navrhnout složitější syntézy, kdy je umožněno vytvářet ireverzibilní a reverzibilní proces, posunout reakční rovnováhu a částečně nebo úplně eliminovat nežádoucí produkty. Nejčastěji je v syntéze nukleosidových analogů používána purinová nukleosidová fosforylasa (PNP) v kombinaci s uridin fosforylasou (UP), popř. thymidin fosforylasou (TP). Společné použití těchto dvou enzymů umožňuje vyrábět purinové nukleosidy z pyrimidinových nebo naopak. Další zajímavou strategií je provádění enzymových vícečetných reakcí, které napodobují přirozené reakce biosyntetické dráhy. Při této reakci probíhá biotransformace v jedné nádobě postupně nebo současně, čímž vzniká méně odpadu, neboť se zamezí navazujícím operacím¹¹.

Ačkoliv jsou veškeré výhody použití nukleosidových fosforylas nesporné, jejich využití v průmyslových výrobních procesech stále chybí. Může to být způsobeno těmito třemi problémy: 1) netriviální zpracování enzymových syntéz zahrnující nukleosidy, 2) obtíže spojené s rozsáhlými syntézami, přípravou těchto enzymů a jejich účinným (opětovným) použitím a 3) omezený obsah substrátu¹⁶.

Bohužel, stále existuje pouze pár studií zahrnujících vývoj a následné zpracování ve schématu biokatalytické syntézy nukleosidů. Většina studií je omezena pouze na přítomnost požadovaného produktu v reakční směsi, následná izolace produktu není zmiňována. Výjimku tvoří syntézy farmaceuticky významných nukleosidů, léku proti HIV islatravir nebo molnupiravir k léčbě Covid-19, které byly zveřejněny firmou Merck¹⁶.

Islatravir byl syntetizován pomocí pěti enzymů navržených aplikací řízené evoluce. Tyto enzymy působí na nepřirozené substráty, které byly zkombinovány se čtyřmi pomocnými enzymy ve třístupňové biokatalytické kaskádě. Samotná syntéza byla postavena na smíchání suspenze nerozpustné nukleobáze a suspenze nerozpustného nukleosidu za využití filtrace. Celková syntéza vyžaduje méně než poloviční počet kroků než u dříve popsaných syntéz¹⁷.

K syntéze molnupiraviru byla využita nová biokatalytická kaskáda, která zahrnovala upravenou ribosyl-1-kinasu a uridinofosorylasu. Tyto navržené enzymy využívají fosfát pomocí pyruvát oxidasy opakovaně¹⁸. Syntéza byla oproti islatraviru postavena na metodě extrakce a rekrystalizace. Pro oba produkty platí, že byly izolovány ve vysoké čistotě pouze na základě jejich rozpustnosti a bez použití chromatografických metod¹⁶.

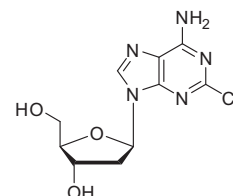
3. Enzymová syntéza kladribinu

Kladribin (2-chloro-2'-deoxyadenosin, obr. 1) je purinový nukleosidový analog, jenž byl původně vyvinut pro léčbu různých druhů rakoviny krve¹⁹.

Ačkoliv je toxickou molekulou, jeho vliv v léčbě neoncologických indikací, zejména roztroušené sklerózy, je velmi perspektivní. Vykazuje vysokou biologickou dostupnost, dobrou účinnost a bezpečnostní profil pro léčené pacienty²⁰.

Jsou známy minimálně dva polymorfy kladribinu. V prvním případě se jedná o krystalickou formu I, která byla charakterizována především rentgenovou práškovou difrakcí. Druhou pevnou formou je amorfní kladribin, jež byl taktéž charakterizován rentgenovou práškovou difrakcí a infračervenou spektroskopií²¹.

V současné době je kladribin na trhu dostupný pouze jako zcela syntetický produkt. Z toho důvodu se kolektiv autorů rozhodl pro náhradu enzymovou cestou, kdy díky její vysoké katalytické účinnosti, přirozené selektivitě a jednoduchému zpracování dojde ke zmenšení nákladů,



Obr. 1. Struktura kladribinu

efektivnějšímu využití zdrojů a nižšímu podílu odpadních produktů.

Přestože byl kladribin poprvé připraven v experimentálních podmínkách pomocí semipurifikované deoxyribosyltransferasy již v roce 1984 (cit.²²), nedošlo zatím k úspěšné realizaci jeho biosyntézy v provozních podmínkách. Jeden z hlavních důvodů tohoto neúspěchu představují náklady spojené s cenou enzymů. Z tohoto důvodu byla snaha nahradit enzymy použitím suspenze bakteriálních buněk, minimalizovat množství enzymů nebo využít možnosti jejich opakovaného použití imobilizací na vhodném nosiči²³.

Všechny zmíněné postupy náhrady enzymů byly již experimentálně testovány při biosyntéze kladribinu, a ačkoliv snižují náklady na enzymy, jsou doprovázeny řadou technických problémů. Například to, že živé buňky, ať již volně v suspenzi nebo imobilizované na nosiči, produkují vedle cílových enzymů i řadu vedlejších metabolitů. Ty mohou ovlivnit průběh reakce nebo izolaci cílového produktu. Nízké koncentrace enzymů vyžadují dlouhý reakční čas, a především používání organických rozpouštědel v reakční směsi. I navrhovaná imobilizace enzymů, která se jeví jako perspektivní, má nicméně určitá omezení, např. náklady na pořízení nosičů, složitost metodologií imobilizace, náklady a složitost likvidace imobilizovaného biokatalyzátoru, snížení aktivity imobilizovaných enzymů ve srovnání s volnými enzymy či inaktivace enzymů v důsledku imobilizačních postupů.

I přes všechna výše uvedená omezení se provozním podmínkám nejvíce přiblížil postup uvedený ve švýcarském vynálezu. Autoři použili jako zdroj enzymů imobilizované buňky *Escherichia coli* produkující rekombinantní UP a PNP v přítomnosti aprotického polárního rozpouštědla²⁴. Nicméně i v tomto vynálezu je řada technických nesrovnalostí. Je zde uvedeno použití jak vodných reakčních médií, tak médií s obsahem polárních aprotických organických rozpouštědel, 20% DMSO (dimethylsulfoxid) nebo DMF (*N,N*-dimethylformamid). Navíc se postup jeví jako univerzální, tj. použitelný jak pro vodné roztoky, tak i ty s obsahem organických rozpouštědel. Avšak ze znalosti fyzikálně chemických vlastností kladribinu vyplývá, že se rozpustnost v těchto rozpouštědlech zásadně liší. Lze jen těžko očekávat, že bude precipitovat za stejných podmínek z vodných roztoků jako z těch s obsahem organických rozpouštědel. Ověřovací experimenty, které byly prováděny kolektivem autorů, ukázaly, že ani po četných opakováních se nepodařilo zopakovat izolační postup podle vynálezu²⁴. Dále v publikovaném popisu reakce použili autoři celkovou enzymovou aktivitu 187,5 U l⁻¹ média. Bohužel v textu chybí detailní popis reakčního času, neboť při takto nízké koncentraci enzymu lze očekávat velmi nízkou produkci kladribinu v rozsahu 0,10 g l⁻¹ h⁻¹. Vzhledem k prezentované produkci 4,0 až 5,0 g l⁻¹ představuje reakční čas v řádu dní. Čím delší je doba syntézy, tím lze očekávat různá omezení a problémy, včetně zvýšených požadavků na sterilitu procesu syntézy. S ohledem na prá-

ci s imobilizovanými buňkami lze očekávat produkci i jiných enzymů (metabolitů), což může zásadním způsobem ovlivnit čistotu i kvalitu produkovaného kladribinu.

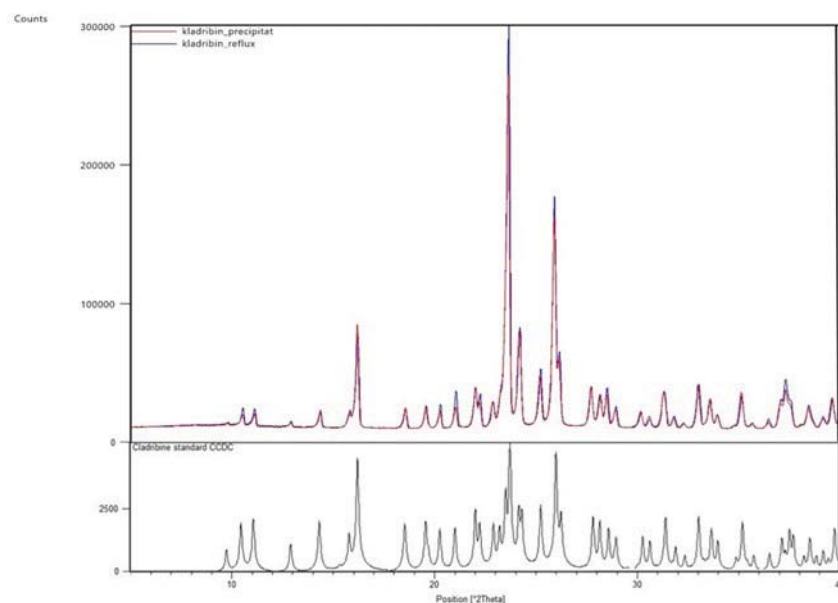
4. Nový přístup v enzymové syntéze kladribinu

Vývoj nové enzymové syntézy kladribinu byl výzvou pro poskytnutí rychlé, ekonomicky výhodné a z hlediska ochrany životního prostředí šetrnější účinné látky, která by v kvalitě odpovídala požadavkům evropského nebo amerického lékopisu (EP, USP). Syntéza je založena na přítomnosti vysoké koncentrace volně rozpuštěných transglykosidas ve vodném roztoku, zcela bez obsahu organických rozpouštědel. Samotná enzymová syntéza probíhá ve fosfátovém pufru a obsahuje vstupní suroviny 2-chloradenin, 2'-deoxyuridin a enzymy UP a PNP v koncentraci minimálně 20 000 U l⁻¹. Optimální hmotnostní poměr mezi 2-chloradeninem a 2'-deoxyuridem je 1:4. Tento způsob přípravy umožňuje získat výtěžek kladribinu 5 a více g l⁻¹ h⁻¹, přičemž výsledný precipitát (1. krystal) obsahuje kladribin o minimální čistotě 98 %. Tento první krystal se může přechistit pod refluxem do čistoty min. 99,9 %. Jak precipitát (1. krystal), tak přečištěný kladribin pod refluxem byly charakterizovány rentgenovou práškovou difrakcí, kterou byla potvrzena krystalická forma. Difraktogramy obou vzorků byly porovnány s databází CCDC (Cambridge Crystallographic Data Centre), kde byla nalezena 100% shoda s krystalickým kladribinem forma I (referenční kód 02-097-8778) (obr. 2). V provedených experimentech se neprojevovaly žádné rozdíly ve fyzikálně chemických vlastnostech enzymově připravené API oproti chemicky dostupné účinné látce.

Transglykosidasy jsou v reakčním médiu přítomny ve formě volných enzymů a mohou být v semipurifikované nebo purifikované formě. Semipurifikovanou formou se rozumí hrubý proteinový precipitát získaný kombinací tepelné precipitace a následného vysolení. Purifikovaná forma je enzym přečištěný chromatografickými metodami. Výhodou je, že po skončení reakce lze enzymy jednoduše odstranit z reakčního roztoku tepelnou inaktivací a následnou filtrací. Kladribin o vysoké čistotě tak lze získat pouhou precipitací ze zakoncentrovaného média zcela bez použití chromatografických metod.

5. Závěr

Náhrada chemické syntézy enzymovou je velmi výhodná a perspektivní cesta, ať už z hlediska spotřebovaných chemikálií, množství energie, ekonomiky procesu nebo stále více diskutované ochrany životního prostředí. Použití vysoké koncentrace volně rozpuštěných transglykosidas představuje elegantní řešení při přípravě kladribinu i dalších analogů nukleosidů bez nutnosti imobilizace či jiné úpravy enzymů.



Obr. 2. Porovnání difraktogramů kladribinu – precipitát (první krystal), pod refluxem přečištěný první krystal a struktura standardu z databáze CCDC

LITERATURA

- Ruiz-Mirazo K., Briones C., de la Escosura A.: *Chem. Rev.* 114, 285 (2013).
- Koonin E. V., Dolja V. V.: *Curr. Opin. Virol.* 3, 546 (2013).
- Jordheim L. P., Durantel D., Zoulim F., Dumontet C.: *Nat. Rev. Drug Discov.* 12, 447 (2013).
- Eastman R. T., Roth J. S., Brimacombe K. R., Simeonov A., Shen M., Patnaik S., Hall M. D.: *ACS Cent. Sci.* 6, 672 (2020).
- Meanwell M., Silverman S. M., Lehmann J., Adluri B., Wang Y., Cohen R., Campeau L.C., Britton R.: *Science* 369, 725 (2020).
- Vorbrüggen H., Ruh-Pohlentz C.: *Synthesis of Nucleosides*. Organic Reactions, Berlin 1999.
- Anastas P., Eghbali N.: *Chem. Soc. Rev.* 39, 301 (2010).
- Sheldon R. A.: *Green Chem.* 19, 18 (2017).
- Bryan M. C. a 13 spoluautorů: *Green Chem.* 20, 5082 (2018).
- Li C. J., Trost B. M.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 105, 13197 (2008).
- Lapponi M. J., Rivero C. W., Zinni M. A., Britos C. N., Trelles J. A.: *J. Mol. Catal. B. Enzym.* 133, 218 (2016).
- Kaspar F., Stone M. R. L., Neubauer P., Kurreck A.: *Green Chem.* 23, 37 (2020).
- Pugmire M. J., Ealick S. E.: *Biochem. J.* 361, 1 (2002).
- Kaspar F., Giessmann R. T., Neubauer P., Wagner A., Gimpel M.: *Adv. Synth. Catal.* 362, 867 (2020).
- Kaspar F., Giessmann R. T., Hellendahl K. F., Neubauer P., Wagner A., Gimpel M.: *ChemBioChem* 21, 1428 (2020).
- Westarp S., Kaspar F., Neubauer P., Kurreck A.: *Curr. Opin. Biotech.* 78, 102829 (2022).
- Huffman M. A. a 34 spoluautorů: *Science* 366, 1255 (2019).
- McIntosh J. A. a 20 spoluautorů: *ACS Cent. Sci.* 7, 1980 (2021).
- Tallman M. S., Hakimian D.: *Blood.* 86, 2463 (1995).
- Giovannoni G.: *Neurotherapeutics* 14, 874 (2017).
- Henschke J. P., Zhang X. (Scinopharm Taiwan Ltd.): *PCT Int. Appl. WO* 2011 054179 (2011).
- Carson D. A., Wasson D. B., Beutler E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 81, 2232 (1984).
- Homaei A. A., Sariri R., Vianello F., Stevanato R.: *J. Chem. Biol.* 6, 185 (2013).
- Zuffi G., Monciardini S. (Explora Laboratories SA): *EP* 1932918 (2008).

Z. Čížková, V. Mařha, and K. Beneš (*VUAB Pharma a.s., Department of Enzymes, České Budějovice, Czech Republic*): **Enzymatic Synthesis and Its Use in Cladribine Production**

Enzymatic synthesis is an alternative to chemical synthesis and provides new possibilities in the preparation of pharmaceutically active substances. The aim is to minimize the inefficiency of the chemical method of preparation and increase its effectiveness. Despite advances, biotechnological processes in nucleoside synthesis using catalysis by nucleoside phosphorylases are not actively applied industrially. The development of an enzymatic synthesis route could bring benefits in terms of improved efficiency, process simplicity, and minimization of organic solvent consumption and thus environmental impact. The use of enzymatic synthesis in the production of cladribine provides a simple and rapid way of producing this active substance in high purity without the formation of undesirable by-products.

Keywords: enzymatic synthesis, transglycosidases, nucleoside analogue, cladribine



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.

UŽITEČNÝ SYNTETICKÝ POLYMER *N*-VINYLPYRROLIDONU, JEHO VLASTNOSTI A APLIKACE

JIŘÍ MICHÁLEK^{a,b}, MIROSLAVA DUŠKOVÁ SMRČKOVÁ^a, EVA CHYLÍKOVÁ KRUMBHOLCOVÁ^a
a JIŘÍ PODEŠVA^a

^a Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v. v. i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6, Česká republika, ^b FBMI Kladno, ČVUT Praha, Česká republika
jiri@imc.cas.cz

Došlo 3.10.24, přijato 21.10.24.

Tento příspěvek shrnuje současný stav znalostí o vinylpyrrolidonu, jeho homopolymerech i kopolymerech a zesíťovaných strukturách na jeho bázi, a přináší bohatý přehled různých aplikací se zvláštním zaměřením na biomedicinu. Uvedena je rovněž stručná historie tohoto materiálu. Jsou popsány metody přípravy a technické parametry jak monomerního *N*-vinylpyrrolidonu, tak jeho různých polymerů. Důležité údaje jsou uvedeny v tabulkách.

Klíčová slova: *N*-vinylpyrrolidon, hydrogely, radikálová polymerizace, oligomerní síťovadla aplikace polyvinylpyrrolidonu

Obsah

1. Úvod: hydrogely na bázi *N*-vinylpyrrolidonu
 - 1.1. Historický vývoj
 - 1.2. Technické parametry
 - 1.3. Příprava monomeru
2. Polymery z *N*-vinylpyrrolidonu
 - 2.1. Způsoby polymerizace
 - 2.2. Vlastnosti poly(*N*-vinylpyrrolidonu)
 - 2.3. Síťované polymery *N*-vinylpyrrolidonu
 - 2.4. Hydrogely z *N*-vinylpyrrolidonu
3. Aplikace polymerů na bázi *N*-vinylpyrrolidonu
4. Závěr

1. Úvod: hydrogely na bázi *N*-vinylpyrrolidonu

Moderní syntetické hydrogely jsou připravovány zpravidla na míru dané aplikaci, jak radikálovými, tak i stupňovitými procesy či přímo *in situ*, např. 3D tiskem¹.

Od času úspěšného objevu hydrofilního poly(2-hydroxyethyl-methakrylátu) připraveného radikálovou polymerizací ve skupině prof. O. Wichterleho bylo výzkumu a vývoji hydrogelů věnováno mnoho úsilí. Významnou měrou se o to zasloužily jeho průkopnické hydrogelové kontaktní čočky².

Poly(2-hydroxyethyl-methakrylát) (polyHEMA) se vyznačoval přijatelnou mírou botnavosti a velmi dobrou kompatibilitou s živými tkáněmi. I po nabotnění ve vodném prostředí si zachovával dostatečnou mechanickou pevnost a poddajnost a byl v čase stabilní. Přes řadu jeho

úspěšných aplikací v oblasti oftalmologie nebo implantátů však některé jeho vlastnosti nebyly pro určité účely dostačující, zejména rovnovážný obsah vody (36–38 hm.%), a s tím související hodnoty permeability kyslíku 8–12 barrer (cit.³). To vedlo k vývoji výšebotnavých hydrogelů, které by při zachování dostatečných hodnot mechanických vlastností a dobré biokompatibility dokázaly pojmout do struktury svých řetězců větší množství vody a v důsledku toho zlepšit své transportní vlastnosti pro nízkomolekulární látky, včetně propustnosti pro kyslík. Vývoj výšebotnavých hydrogelů se ubíral různými směry, od hydroxyalkyl-methakrylátů (2-hydroxyethyl-methakrylát, 5-hydroxy-3-oxapentyl-methakrylát, 8-hydroxy-3,6-oxaoktyl-methakrylát), přes dihydroxyalkyl-methakryláty a (meth)akrylamidy po iontové sloučeniny, jako jsou soli kyseliny akrylové a methakrylové⁴. Další možností byly gely na bázi polyvinylalkoholu, kterým se věnoval Wichterlův blízký spolupracovník D. Lím⁵.

Svébytným směrem pak bylo studium kopolymerů *N*-vinylpyrrolidonu, jehož dobrá kompatibilita s živými tkáněmi byla známá již od čtyřicátých let 20. století. Jeho použití je velmi široké, a to v řadě odvětví. Používá se v chemickém, kosmetickém a potravinářském průmyslu, rovněž ve farmacii a lékařství⁶. Je jedním z typických materiálů pro kontaktní čočky, přičemž je součástí i řady moderních čoček, jak hydrogelových, tak silikonhydrogelových. V těch aplikacích, kde má sloužit ve formě řídké síťovaného hydrogelu (např. právě kontaktní čočky), se zpravidla jedná o terpolymer vinylpyrrolidon/komonomer/síťovadlo, protože homopolymery *N*-vinylpyrrolidonu nedosahují dostatečných hodnot mechanických vlastností.

Zároveň však do kopolymerizačních procesů vstupuje velmi neochotně, jeho kopolymerizační parametry jsou pro většinu běžných monomerů nepříznivé (viz tabulka II). Na druhé straně jeho biokompatibilita, absence síťovadla v monomeru (na rozdíl od HEMA) a vysoká afinita k vodě (i poměrně dlouhé nesíťované řetězce poly(*N*-vinylpyrrolidonu) jsou vodorozpustné) ho předurčují k přípravě hydrogelů pro lékařské aplikace.

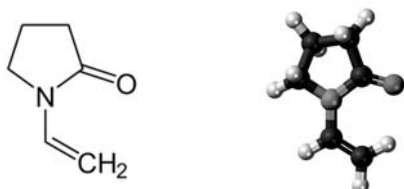
Tento článek si klade za cíl přehledně uvést bližší informace o historii, struktuře a vlastnostech tohoto zajímavého monomeru, jeho polymerech a aplikacích, a to na základě poznatků z odborné literatury i výsledků vlastních experimentů.

1.1. Historický vývoj

Poly(vinylpyrrolidon) (PVP) byl poprvé syntetizován Walterem Reppem, který ho v roce 1939 patentoval jako jeden ze zajímavých derivátů acetylenové chemie⁷. Monomer, *N*-vinylpyrrolidon, je velmi toxický pro vodní organismy. Jeho polymer (PVP) se však používal v polovině 20. století jako krevní náhrada (expandér plazmy) s cílem udržet stálé složení a objem vnitřního prostředí, a to zejména u osob s poraněními doprovázenými velkou ztrátou krve⁸. Podobně se dosud používají strukturálně nespécifická léčiva typu koloidních biopolymerů či syntetických látek. Podávají se v izotonických roztocích fyziologických elektrolytů. Jako expandéry plazmy byly používány například i želatina (1915) a dextran⁹. Polymery a kopolymery *N*-vinylpyrrolidonu byly patentovány počátkem čtyřicátých let firmou BASF v Ludwigshafenu. Patent popisuje přípravu „cenných produktů polymerizace“ za použití *N*-vinylakrylamidů samotných nebo ve směsi, přičemž jako vhodné vinylakrylamidy byly popsány *N*-vinylpyrrolidon, *N*-vinylpiperidon, *N*-vinylhexahydroftalimid a *N*-vinylkaprolaktam. Zároveň uvádí možnost jejich kopolymerizace s deriváty a homology kyseliny akrylové, zejména s estery kyseliny akrylové, resp. methakrylové, akrylonitrilem nebo nenasycenými ketony (vinylmethylketon). Popisuje přípravu polymerů v přítomnosti rozpouštědla (polárního, jako je voda nebo alkoholy) i bez něj, polymerizace byla iniciována termicky (50–120 °C) za použití peroxidu vodíku nebo peroxidových iniciátorů, organických i anorganických¹⁰.

1.2. Technické parametry

N-Vinylpyrrolidon je slabě nažloutlá kapalina charak-



Obr. 1. *N*-vinylpyrrolidon

teristického zápachu. Je mísitelný s vodou a organickými rozpouštědly. Tento monomer se používá k přípravě různých forem poly(*N*-vinylpyrrolidonu) (povidonu), dále jako součást polymerů vytvrzovaných ultrafialovým zářením nebo elektronovým svazkem v takových aplikacích, jako jsou inkousty, nátěry a lepidla¹¹.

Název *N*-vinylpyrrolidon (NVP) je nesystematický, ale nejčastěji používaný a široce vžitý. Systematicky lze tento monomer označit jako 1-ethenylpyrrolidin-2-on, *N*-ethenyl-2-pyrrolidon, 1-ethenyl-2-pyrrolidon, případně se v literatuře lze setkat i s dalšími názvy jako 1-vinylpyrrolidon, 1-vinyl-2-pyrrolidon nebo 1-vinyl-2-pyrrolidinone¹². V dalším textu budeme pro lepší srozumitelnost, tak jak je běžné ve vědecké komunitě zabývající se hydrogely, používat označení *N*-vinylpyrrolidon, případně zkratku NVP, a další zavedené názvy, jako např. ethylen-glykol místo systematického ethan-1,2-diol nebo 2-hydroxyethyl-methakrylát místo 2-hydroxyethyl-2-methylprop-2-enoát.

Struktura monomeru je uvedena na obr. 1, vlastnosti monomeru jsou shrnuty v tab. I. Není-li uvedeno jinak, hodnoty jsou stanoveny za standardních podmínek, tedy 25 °C a 10 kPa (cit.¹¹). Tabelované hodnoty kopolymerizačních parametrů NVP s některými komonomery^{13–15} shrnuje tab. II. Hodnoty Q , e jsou pro *N*-vinylpyrrolidon¹³ uváděny jako $e = -1,140$, $Q = 0,140$.

N-Vinylakrylamidy, mezi něž NVP patří, jsou obecně velmi málo toxické pro člověka a jsou dobře rozpustné ve vodě a běžných organických rozpouštědlech. Vlivem zředěných kyselin se hydrolyzují na laktam a acetaldehyd. Snadno polymerizují účinkem světla a tepla¹⁶.

1.3. Příprava monomeru NVP

Příprava *N*-vinylpyrrolidonu, stejně jako jeho průmyslová výroba, vychází z butandiolu. Prvním krokem je dehydrogenace za vzniku γ -butyrolaktonu. Ten může dále reagovat s amoniakem za vzniku γ -butyrolaktamu, neboli 2-pyrrolidonu, který pak buď reakcí s chlorethenem v zásaditém prostředí nebo s ethylenem poskytne *N*-vinylpyrrolidon. Jinou cestou je reakce γ -butyrolaktonu

Tabulka I
Vlastnosti monomeru¹¹

| Chemický sumární vzorec | C ₆ H ₉ NO |
|-------------------------|----------------------------------|
| Molekulová hmotnost | 111,14 g mol ⁻¹ |
| Vzhled | slabě nažloutlá kapalina |
| Hustota | 1,043 g cm ⁻³ |
| Bod tání | 13–14 °C |
| Bod varu | 90–92 °C (1,3 kPa) |
| Index lomu | 1,512 |

Tabulka II
Kopolymerizační parametry pro vybrané komonomery *N*-vinylpyrrolidonu¹⁵

| $M_1 = N\text{-vinylpyrrolidon}$ | | | |
|---|--------|-------|----------|
| M_2 (komonomer) | r_1 | r_2 | t [°C] |
| Akrylová kyselina | 0,15 | 1,30 | 75 |
| Methyl-akrylát | 0,041 | 0,27 | 60 |
| <i>n</i> -butyl-akrylát | 0,02 | 0,80 | – |
| Methyl-methakrylát | 0,0 | 5,35 | 30 |
| Methyl-methakrylát | 0,005 | 4,7 | 50 |
| Methyl-methakrylát | 0,02 | 4,6 | 70 |
| 2-hydroxyethyl-methakrylát | 0,05 | 3,12 | – |
| Vinylkarbonát | 0,70 | 0,40 | 60 |
| Vinylchlorid | 0,38 | 0,53 | – |
| Vinylacetát | 0,44 | 0,38 | 70 |
| Maleinanhydrid | –0,027 | 0,074 | 30 |
| <i>N</i> -(2-hydroxyethyl)maleinimid | 0,02 | 0,07 | 60 |
| <i>N</i> -vinylsukcinimid | 0,6 | 1,6 | 30 |
| Styren | 0,045 | 15,7 | 50 |
| Akryloxymethylpentamethyldisiloxan | 0,34 | 1,57 | – |
| Methakroyloxymethylpentamethyldisiloxan | 0,04 | 4,92 | – |

s 2-aminoethanolem za vzniku 2-hydroxyethyl-*N*-pyrrolidonu, jehož dehydratací opět vzniká *N*-vinylpyrrolidon¹⁶. Výrobní meziprodukt, 2-pyrrolidon, lze také připravit částečnou hydrogenací sukcinimidu¹⁷.

2. Polymery *N*-vinylpyrrolidonu

2.1. Způsoby polymerizace

N-Vinylpyrrolidon může být polymerizován v bloku, roztoku nebo v suspenzi. Přestože polymerizace může být vedena i kationtově a aniontově, provádí se průmyslově téměř výlučně radikálově, a to převážně ve vodném roztoku. Pokud je přítom použit peroxid vodíku jako iniciátor, lze jeho koncentrací regulovat molární hmotnost vznikajícího polymeru. Produkty s nejvyšší molekulovou hmotností vznikají ve vodném roztoku v přítomnosti organických iniciátorů.

Polymerizaci lze vést i v organických rozpouštědlech (např. alkoholech nebo toluenu) použitím organických peroxidů (di-*tert*-butylperoxid, dikumylperoxid) za vzniku produktů o nízké molekulové hmotnosti v důsledku přenosových reakcí.

Průmyslově jsou hlavně vyráběny polymery o molárních hmotnostech $2,5 \cdot 10^3 - 1 \cdot 10^6$ g mol⁻¹ (cit.^{16,18,19}). Komerční PVP je často označován i K hodnotou, která vychází z měření jeho kinematické viskozity. V nabídce jsou polymery s K hodnotou 12–120. Např. K hodnota 12 odpovídá 4 000 g mol⁻¹, obdobně K17 (10 000 g mol⁻¹), K25 (34 000 g mol⁻¹), K30 (58 000 g mol⁻¹) nebo K90 (1 300 000 g mol⁻¹)^{19,61}.

2.2. Vlastnosti PVP

Polyvinylpyrrolidon se v roztoku chová jako náhodné klubko²⁰, jehož průměrná vzdálenost konců řetězce např. ve fyziologickém roztoku se v závislosti na molární hmotnosti pohybuje mezi 1 a 100 nm. Polymery o molární hmotnosti pod $3 \cdot 10^4$ g mol⁻¹ jsou schopné projít ledvinami člověka a mohou tedy být lidským organismem vyloučeny²¹. Odpovídají hydrodynamickému průměru klubka cca 7 nm a mohou být použity jako nosiče léčiv nebo náhrada krevní plazmy. Molární hmotnost PVP ovlivňuje nejen rozměry klubka (a tím viskozitu roztoku), ale i hodnoty T_g nebo bakteriální degradability^{22,23}.

Komerční PVP je rozpustný ve většině polárních rozpouštědel a nerozpustný v méně polárních a nepolárních rozpouštědlech. Rozpustný je ve vodě, v alkoholech (methanol, ethanol, propanol, butanol, cyklohexanol), vícesytných alkoholech (1,2-ethandiol, 1,3-propandiol, 1,4-butandiol, 3-oxapentan-1,5-diol, glycerol), v kapalných polyethylenglykolech (PEG 400), v chlorovaných rozpouštědlech (chloroform, dichlormethan, 1,2-dichloroethan), v aminech (ethylendiamin, triethanolamin), v organických kyselinách (mravenčí, octová, propionová) a v *N*-methylpyrrolidonu a *N*-vinylpyrrolidonu. Nerozpustný je pak např. v acetonu, cyklohexanu, dioxanu, diethyletheru, ethylacetátu, pentanu, tetrachlormethanu, toluenu a xylenu²⁴.

2.3. Síťované polymery *N*-vinylpyrrolidonu

V literatuře jsou popsány tři rozdílné metody vzniku polymerních sítí na bázi *N*-vinylpyrrolidonu. Je to doda-

tečné síťování lineárního PVP, které se může provádět radiačně^{25,26}, nebo reakcí polymeru s peroxidisíranem sodným nebo amonným^{27,28} nebo s hydrazinem a peroxidem vodíku²⁹ nebo s α,ω -diolefiny v přítomnosti peroxidů³⁰. Takto připravené sítě jsou velmi řídké a v rozpouštědlech lineárního PVP vytvářejí měkké gely. Více síťované produkty lze připravit kopolymerizací NVP s divinylíckými nebo polyvinylíckými síťovadly^{31,32}. Často se k tomu používá 1,2-bis(methakryloyloxy)ethan (triviálně ethylen-dimethakrylát, EDMA) nebo allyl-methakrylát, velmi dobrých vlastností bylo dosaženo u gelů síťovaných ethylden-bis(*N*-vinylpyrrolidonem) (EBVP)³³.

K hustě síťovanému PVP vede polymerizace s prudkým růstem řetězců, tzv. popcornová polymerizace. Výsledný produkt, tzv. „crosspovidon“, je zcela nerozpustný a je průmyslově významný. Předpokládá se, že popcornová polymerizace probíhá radikálovým mechanismem, avšak bez iniciátoru. Hlavním zdrojem radikálů jsou

přetržené řetězce PVP. Patentová literatura popisuje dva způsoby výroby crosspovidonu. Prvním způsobem^{34–36} je zahřívání NVP v přítomnosti hydroxidu alkalického kovu nad 100 °C. V reakční směsi vznikají dvojfunkční monomery, totiž 1-vinyl-3-ethylidenpyrrolidon a ethylden-bis(*N*-vinylpyrrolidon), které nelze v konečném produktu prokázat, ale které byly nalezeny v polymerizujících směsích, jejichž aktivita byla zastavena ochlazením. Druhý postup^{37–40} spočívá v zahřívání vodného roztoku *N*-vinylpyrrolidonu v přítomnosti malého množství (do 2 mol.%) ethylden-bis(vinylpyrrolidonu) jako síťovadla, a to opět na teplotu kolem 100 °C. Výsledkem obou procesů je crosspovidon.

2.4. Hydrogely z NVP

Nejběžnějším způsobem přípravy řídké síťovaných měkkých gelů na bázi NVP je kopolymerizace NVP s vhodnými síťovadly v množství 0,5 až 1 mol.%. Mezi

Tabulka III

Materiály pro hydrogelové kontaktní čočky na bázi *N*-vinylpyrrolidonu

| Skupina FDA | Název čočky | Název materiálu | Složení | EWC [%] |
|--|-----------------|-----------------|--|---------|
| <i>Hydrogely neionogenní do 50 % H₂O</i> | | | | |
| I | Classic | Tetrafilcon-A | HEMA/NVP/MMA | 43 |
| <i>Hydrogely neionogenní nad 50 % H₂O</i> | | | | |
| II | Igel 67 | Xylofilcon-A | MMA/NVP/CMA | 67 |
| II | Omniflex | Lidofilcon-A | MMA/NVP | 70 |
| II | Medalist 66 | Alphafilcon-A | HEMA/NVP | 66 |
| II | Permaflex | Surfilcon-A | MMA/NVP | 74 |
| II | Precision UV | Vasurfilcon-A | MMA/NVP | 74 |
| II | Rythmic | Lidofilcon | MMA/NVP | 73 |
| II | Sauflon-55 | – | HEMA/NVP | 55 |
| II | Soflens One Day | Hiafilcon-A | HEMA/NVP | 65 |
| II | Soflens 66 | Alphafilcon-A | HEMA/NVP | 66 |
| II | Biotrue ONE Day | Nesofilcon-A | HEMA/NVP/HTBCHMA/EDMA/ AllylMA/HMAOEFEBTA/ MACRO | 78 |
| <i>Hydrogely ionogenní do 50 % H₂O</i> | | | | |
| III | Accusoft | Droxifilcon-A | HEMA/PVP/MA | 47 |
| <i>Hydrogely ionogenní nad 50 % H₂O</i> | | | | |
| IV | Focus 1-2 Week | Vifilcon-A | HEMA/PVP/MA | 55 |
| IV | Focus Monthly | Vifilcon-A | HEMA/PVP/MA | 55 |
| IV | Softcon | Vifilcon-A | HEMA/PVP/MA | 55 |
| IV | Permalens | Perfilcon-A | HEMA/VP/MA | 71 |

FDA = Food and Drug Administration, EWC = equilibrium water content – rovnovážný obsah vody v hmotnostních procentech, MMA = methyl-methakrylát, CMA = cyklohexyl-methakrylát, MA = methakrylová kyselina, HTBCHMA = 2-hydroxy-4-*terc*-butylcyklohexyl-methakrylát, AllylMA = allyl-methakrylát, HMAOEFEBTA = 2-(2'-hydroxy-5'-methakryloxyethylfenyl)-2*H*-benzotriazol, MACRO = makromonomer tvořený trojblokovým kopolymerem PEO-*blok*-PPO-*blok*-PEO se dvěma koncovými methakrylátovými skupinami (PEO = polyethylenoxid, PPO = polypropylenoxid). Pro ostatní zkratky viz text.

Tabulka IV

Materiály pro silikonhydrogelové kontaktní čočky s obsahem *N*-vinylpyrrolidonu

| Silikonhydrogely | | | |
|----------------------|-----------------|--|---------|
| Obchodní název čočky | Název materiálu | Složení | EWC [%] |
| PureVision | Balafilcon A | NVP/TPVC/NCVE/PBVC | 36 |
| Avaira | Enfilcon A | NVP/VMA/IBM/TAIC/M3U/FM0411M, HOB | 46 |
| Biofinity | Comfilcon A | NVP/VMA/IBM/TAIC/M3U/FM0411M, HOB | 48 |
| Acuvue Advance | Galyfilcon A | MPDMS, DMA, HEMA, siloxane macromer, EDMA, PVP | 47 |
| Acuvue Oasys | Senofilcon A | MPDMS, DMA, HEMA, siloxane macromer, TEGDMA, PVP | 38 |
| TruEye | Narafilcon A | MPDMS, DMA, HEMA, siloxane macromer, TEGDMA, PVP | 46 |

NCVE = *N*-karboxyvinylester, TPVC = tris(trimethyl-siloxysilyl)-propyl-vinyl-karbamát, PBVC = poly(dimethylsiloxyl)-di-(silylbutanol)-bis(vinyl-karbamát), VMA = *N*-vinyl-*N*-methylacetamid, IBM = isobornyl-methakrylát, TAIC = 1,3,5-triallyl-1,3,5-triazine-2,4,6(1H,3H,5H)-trion, M3U = bis(methakryloyloxyethyl iminokarboxy ethyloxypropyl)-poly(dimethylsiloxan)-poly(trifluoropropylmethylsiloxan)-poly(methoxy-poly(ethylenglykol)-propylmethylsiloxan, FM0411M = methakryloyloxyethyliminokarboxyethyloxypropyl-poly(dimethylsiloxyl)-butyldimethylsilan, HOB = 2-hydroxybutyl-methakrylát, MPDMS = monofunkční polydimethylsiloxan, DMA = dimethylakrylamid. Pro ostatní zkratky viz tab. III, případně text.

nejběžnější síťovadla NVP patří bis-methakryláty jako EDMA, který je však silně hydrofobní, takže vhodnější může být použití více polárního triethylenglykoldimethakrylátu (TEGDMA). Často se rovněž užívá allyl-methakrylát, který však může zvýšit pravděpodobnost přenosových reakcí, stejně jako diallyl-itakonát⁴¹. Jako nejvhodnější síťovadlo pro NVP je popisován 3,3'-ethyliden-bis(vinylpyrrolidon) [systematicky 1,1-bis(1-vinyl-2-oxopyrrolidin-3-yl)ethan]^{33,42}. Hydrogely odvozené od NVP jsou schopné v závislosti na složení dosahovat vyššího rovnovážného obsahu vody (zpravidla více než 60 hm.%), a to bez použití ionogenních komonomerů, jako jsou akry-

lové kyseliny a jejich soli. Typickým představitelem takových hydrogelů je kopolymer *N*-vinylpyrrolidonu a methyl-methakrylátu. Kopolymery NVP běžně užívané pro výrobu hydrogelových kontaktních čoček uvádí tab. III (cit.^{4,43,44}), silikonhydrogelové kontaktní čočky s obsahem NVP, resp. PVP uvádí tab. IV (cit.⁴⁵).

V naší laboratoři jsme již před lety⁴⁶, ale i v nedávné minulosti připravovali kopolymery *N*-vinylpyrrolidonu s různými síťovadly odvozenými od glykol-dimethakrylátů (EDMA, TEGDMA), s allyl-methakrylátem a jeho aniontově připravenými oligomery, dále s vícefunkčními oligomery (10, 20, 50mery) methyl-

Tabulka V

Ilustrační výsledky měření rovnovážného obsahu vody ve vybraných kopolymerech *N*-vinylpyrrolidonu

| NVP [hm.%] | Komonomer [hm.%] | | Síťovadlo [hm.%] | EWC [hm.%] |
|------------|--------------------|------|------------------|------------|
| 69 | MMA | 30 | EBVP | 69,0 |
| 69,5 | MMA | 30 | EBVP | 70,5 |
| 79,5 | MMA | 20 | EBVP | 77,5 |
| 99,5 | – | | EBVP | 86,5 |
| 96 | <i>N</i> -tertBuAA | 3 | ALMA | 88,0 |
| 94 | <i>N</i> -tertBuAA | 5 | ALMA | 87,0 |
| 89 | <i>N</i> -tertBuAA | 10 | ALMA | 87,0 |
| 59,5 | HEMAAc | 40 | EBVP | 68,5 |
| 42,5 | HEMAAc | 57 | EBVP | 46,0 |
| 40 | HEMA | 59,5 | EDMA | 44,0 |
| 60 | HEMA | 39,5 | EDMA | 59,0 |

N-tertBuAA = *N*-*tert*.butylakrylamid, HEMAAc = 2-acetoxyethyl-methakrylát, ALMA = allylmethakrylát. Pro ostatní zkratky viz tab. III, případně text.

methakrylátu s inkorporovanými jednotkami allyl-methakrylátu, s oligokondenzáty glykolů s maleinanhidridem a sukcinanhidridem a v neposlední řadě s EBVP. Dále s konomery, jako jsou 2-hydroxyethyl-methakrylát, methyl-methakrylát, butyl-methakrylát, příp. 2-acetoxyethyl-methakrylát. Ilustrační výsledky měření botnavosti některých těchto materiálů uvádí tab. V.

3. Aplikace polymerů na bázi *N*-vinylpyrrolidonu

Poly(*N*-vinyl-2-pyrrolidon) se používá v lékařství, ve farmaceutickém, potravinářském, kosmetickém, chemickém a textilním průmyslu⁶.

Kromě již zmiňovaných expandérů plazmy se v medicíně používá komplex, který PVP tvoří s jodem. Tento komplex s dezinfekčními vlastnostmi se nazývá jodovaný povidon (PVPI). Používá se v různých výrobcích, například roztocích, mastech, pesarech, tekutých mýdlech nebo chirurgických lázních. Poté, co byl kdysi objeven, se jod začal široce používat k prevenci a léčbě kožních infekcí a k ošetřování ran. Byl prokázán nejen jeho širokospektrý baktericidní účinek, ale i účinnost proti kvasinkám, plísním, houbám, virům a prvokům. Nevýhodou jeho vodných roztoků je dráždění v místě aplikace, toxicita a poškozování okolní tkáně. To bylo překonáno právě používáním jodovaného povidonu, kde je jod vázán ve formě komplexu a koncentrace volného jodu je velmi nízká. Prokázalo se, že proti PVPI si bakterie nevytvářejí rezistenci, míra senzibilizace na tuto látku je velmi nízká (0,7 %) a přítomnost různých organických materiálů nemá na účinnost jodovaného povidonu praktické dopady.

V důsledku toho našel jodovaný povidon široké uplatnění v medicíně jako chirurgické antiseptikum, pro předoperační i pooperační čištění kůže, k léčbě a prevenci infekcí v ranách, vředech a popáleninách, k léčbě infekcí, proleženin a bérkových vředů, v gynekologii pro vaginitidy spojené s kandidovými, trichomonázovými nebo smíšenými infekcemi.

PVPI se připravuje v 3 až 10% koncentraci ve formě vodného či ethanolového roztoku, spreje, chirurgické lázně, masti nebo tamponů. Je k dispozici bez předpisu pod generickým názvem „jodovaný povidon“ (povidon-jod, *Povidonum iodinum*, *Iodopovidonum*) nebo obchodními názvy Betadine, Braunol, Jodisol apod.

Pufrovaný roztok PVPI v koncentraci 2,5 % lze použít k profylaxi konjunktivitidy u novorozenců. PVPI se ukázal být pro tento účel velmi vhodným, protože účinkuje proti neisseriím (*Neisseria gonorrhoeae*), chlamydiím (*Chlamydia trachomatis*), ale i proti plísním a virům (včetně HIV a viru *Herpes simplex*)⁴⁷.

Polymery vinylpyrrolidonu se ve farmacii používají jako pojivo pro řadu léčiv vyráběných ve formě tablet, pro jejich potahování i snazší rozpuštění, dále pro lepší rozpustnost suspenzí a roztoků absorbentů a dezinfekčních

prostředků. PVP se používá i v některých víceúčelových roztocích pro péči o kontaktní čočky^{3,44}.

Řídce síťované kopolymery *N*-vinylpyrrolidonu jsou široce užívány k výrobě měkkých kontaktních čoček nebo hydrogelových implantátů^{45,48,49}. Kontaktním čočkám byl věnován samostatný článek² v Chemických listech.

Dále se používá v syntéze polymerů s antimikrobiálními vlastnostmi, resp. při přípravě antimikrobiálních materiálů⁵⁰.

Široké použití PVP nalezl i v oblasti transportu a uvolňování léčiv, ať už ve formě částic (nanočástic), vláken, hydrogelů, tablet nebo filmů⁵¹.

Pro užití ve farmacii a potravinářském průmyslu je důležitá jeho interakce s nízkomolekulárními sloučeninami. Díky své chemické struktuře s nimi tvoří komplexy, stejně tak i s některými polymery. Tvorba komplexů je způsobena vodíkovými vazbami a je v mnoha případech žádoucí, protože umožňuje převedení nerozpustných látek do roztoku⁵².

PVP se používá i jako aditivum do potravin (stabilizátor E 1201). Síťovaný povidon (crosspovidon, polyvinylpolypyrrolidon, PVPP, aditivum E 1202) se používá ve vinařském průmyslu pro čiření bílého vína. Jeho extrémně vysoká schopnost interakce s kyselinou gallovou a jí podobnými polyfenoly se využívá pro čištění ovocných šťáv a piva^{53,54}.

V kosmetice se PVP používá v zubních pastách nebo jako součást pleťových vod a emulzí nebo regeneračních šampónů. Byl základem prvních laků a gelů na vlasy, v některých je obsažen dosud. V roce 2024 bylo expertní skupinou pro bezpečnost kosmetických přípravků potvrzeno, že 27 různých typů polymerů *N*-vinylpyrrolidonu je zcela bezpečných v souladu s aktuálně platnými předpisy⁵⁵.

V molekulární biologii lze PVP použít jako blokující činidlo při přenosu podle Southerna, jako složka Denhardtova pufru, nebo pro absorbování polyfenolů při čištění DNA^{8,54}.

PVP má i mnoho technických aplikací⁸. Používá se např. v nátěrových hmotách a v lepidlech, jež je třeba vlhčit (např. poštovní známky, obálky); ve vrstvách pro fotografické papíry a fólie k inkoustovému tisku; pro inkousty do tiskáren, včetně stereolitografie a 3D tisku; jako fotocitlivá vrstva pro katodové trubice; do kalicích lázní (např. lázně pro kalení oceli); jako pojivo a komplexotvorné činidlo v zemědělských aplikacích, například při ochraně plodin nebo ošetření semen; pro výrobu membrán, například filtrů pro dialýzu nebo pro čištění vody; při barvení v textilním průmyslu; pro chemicko-mechanickou planarizaci; jako inhibitor rekrystalizace; jako emulgátor a dezintegrátor pro polymerizaci; jako speciální aditivum pro baterie, keramiku, sklolaminát (např. stabilizátor elektrolytu moderních baterií na bázi sodíku⁵⁶); pro výrobu nano/mikrovláken⁵⁷; pro stabilizaci nanočástic⁵⁸. Jednou z velmi důležitých aplikací bylo použití NVP jako stabilizátoru suspenze při suspenzních polymerizacích^{59,60}.

4. Závěr

V tomto přehledném článku o (poly)*N*-vinylpyrrolidonu jsou představeny některé aspekty z historie, způsoby přípravy monomeru a polymerů, jejich možné struktury a vlastnosti, i široké možnosti jejich použití, jak v medicíně, tak v průmyslových aplikacích. *N*-Vinylpyrrolidon patří k monomerům, které – navzdory mnohaletému využívání v četných oborech lidské činnosti – si zaslouží trvalou pozornost a pokračování výzkumu. Svého času se např. v USA každoročně konala mezinárodní symposia specializovaná na tematiku tohoto vinylického monomeru a jeho polymerů. O trvajícím zájmu svědčí počet publikací s tímto klíčovým slovem (podle databáze Web of Science to bylo 159 původních článků za prvních 9 měsíců roku 2024). To potvrzuje vysoký potenciál jeho použitelnosti i v současných moderních aplikacích, jako jsou například řízené uvolňování léčiv, nanotechnologie, 3D tisk, tkáňové expandéry apod.

Vypracováno s finanční podporou RVO: 61389013.

LITERATURA

1. Michálek J., Dušková Smrčková M., Prádný M., Chylíková Krumbholcová E.: *Chem. Listy* 112, 490 (2018).
2. Michálek J., Chmelíková D., Chylíková Krumbholcová E., Podešva J., Dušková Smrčková M.: *Chem. Listy* 112, 143 (2018).
3. Efron N., v knize: *The International Contact Lens Year Book* (Efron N., ed.). W. B. Saunders Co. Ltd., London 1993.
4. Michálek J., Hobzová R., Prádný M., Dušková M., v knize: *Hydrogels Contact Lenses. Biomedical Applications of Hydrogels Handbook* (Ottenbrite R., Park K., Okano T., ed.), str. 303. Springer, New York 2010.
5. Wichterle O.: *Vzpomínky*. Impreso, s.r.o., Žďár n. Sáz. 1992.
6. Sanner A., Straub F., Tschang C. H.: *Proceedings of International Symposium on Povidone*, anthology str. 24, University of Kentucky, USA 1983.
7. Reppe W.: *Polyvinylpyrrolidon*. Verlag Chemie, Weinheim 1954.
8. <https://cs.wikipedia.org/wiki/Polyvinylpyrrolidon>, staženo 27. 9. 2019.
9. <https://www.studentino.cz/ss/fkl/krevni-nahrady-22341-pl.html>, staženo 27. 9. 2019.
10. Schuster C., Sauerbier R., Fikentscher H.: DE 757355.
11. <https://cs.wikipedia.org/wiki/N-vinylpyrrolidon>, staženo 27. 9. 2019.
12. <https://www.molbase.com/moldata/1547840.html#description>, staženo 27. 9. 2019.
13. Vollmert B.: *Základy makromolekulární chemie*. Academia, Praha 1970.
14. Al Issa M. A., Davis T. P., Huglin M. B., Yip D. C. F.: *Polymer* 26, 1869 (1985).
15. Brandrup J., Immergut E. H. (ed.): *Polymer Handbook*. J. Wiley & Sons Inc., New York 1975.
16. Maroušek V.: *Chemie a technologie monomerů*. VŠCHT, Praha 2000.
17. <https://cs.wikipedia.org/wiki/2-pyrrolidon>, staženo 27. 9. 2019.
18. Kern W., Cherdron H., v knize: *Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie*, sv. 14, 4. vydání. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1961.
19. Haaf F., Sanner A., Straub F.: *Polym. J.* 17 (1), 143 (1985).
20. Tonelli A. E.: *Polymer* 23, 676 (1982).
21. Orloff J., Berliner R. W. (editoři sekce): *Handbook of Physiology, Section 8*. American Physiological Society, Washington D. C. 1973.
22. Guettari M., Belaidi A., Abel S., Tajouri T.: *J. Solution Chem.* 46, 1404 (2017).
23. Tau Y. Y., Challa G.: *Polymer* 17, 739 (1976).
24. Davidson R. L., Sittig M.: *Water Soluble Resins*. Reinhold Book Corporation, New York 1968.
25. Charlesby A., Alexander P.: *J. Chim. Phys. Phys.-Chim. Biol.* 52, 699 (1955).
26. Henglein A.: *J. Phys. Chem.* 63, 1852 (1959).
27. Schildknecht C. E. (Gen Aniline & Film Corp.): US 2658045.
28. Anderson C. C., Rodriguez F., Thurston D. A.: *J. Appl. Polym. Sci.* 23, 2453 (1979).
29. Hort E. V., Grosser F. (Gen Aniline & Film Corp.): US 3294729.
30. Merijan A. (Gen Aniline & Film Corp.): US 3350366.
31. Harper B. G., Bashaw R. N., Atkins B. L. (Dow Chemical Co.): US 3669103.
32. Field N. D., Williams E. P. (GAF Corp.): US 3689439.
33. Hrib J., Širc J., Hobzová R., Krumbholcová E., Žák A., Slanař O., Hromádka R., Michálek J.: *Macromol. Symp.* 366(1), 14 (2016).
34. Grosser F. (Gen Aniline & Film Corp.): US 2938017.
35. Grosser F., Hort E. V. (Gen Aniline & Film Corp.): US 3277066.
36. Grosser F., Hort E. V., Schwartz A. (Gen Aniline & Film Corp.): US 3306886.
37. Hofmann E., Herrle K. (BASF AG): DE 2059484.
38. Hofmann E., Herrle K. (BASF AG): DE 2255263.
39. Denzinger W., Hofmann E., Herrle K. (BASF AG): DE 2437629.
40. Denzinger W., Hofmann E., Herrle K. (BASF AG): DE 2437640.
41. Patel S., (Eurogel): GB 1514810.
42. Gen. Aniline & Film Corp.: GB 1024400.
43. Beneš P., Michálek J.: *Jemna Mech. Opt.* 60 (2), 49 (2015).
44. Tighe B. J.: *Contact Lens Practice* (Efron N., ed.). Butterworth-Heinemann, Oxford (UK) 2002.
45. Maldonado-Codina C.: *Contact Lens Practice* (Efron N., ed.). Butterworth-Heinemann, Oxford (UK) 2010.

46. Michálek J., Vacík J., Kúdelková J., Ježová N.: *Angew. Makromol. Chem.* 239 (1), 151 (1996).
47. https://cs.wikipedia.org/wiki/Jodovaný_povidon, staženo 27. 9. 2019.
48. Wiese K. G., Heinemann D. E., Ostermeier D., Peters J. H.: *J. Biomed. Mater. Res.* 54 (2), 179 (2001).
49. Hrib J., Sirc J., Lesny P., Hobzova R., Duskova-Smrckova M., Michalek J., Smucler R.: *J. Mater. Sci.: Mater. Med.* 28 (1), 1 (2017).
50. Gupta S., Puttaiahgowda Y. M.: *Eur. Polym. J.* 180, 111590 (2022).
51. Franco P., De Marco I.: *Polymers* 12 (5), 1114 (2020).
52. Michálek J.: *Nové kopolymery N-vinylpyrrolidonu. Disertační práce.* ÚMCH ČSAV, Praha 1990.
53. <https://www.ceff.info/cz/additives/page=16>, staženo 8. 10. 2019.
54. Sidelkovskaya F. P.: *Chimija N-vinylpyrrolidona i jeho polimerov* (rusky). Nauka, Moskva 1970.
55. Johnson W., Bergfeld, W. F., Belsito D. V., Hill R. A., Klaassen C. D., Liebler D. C., Marks J. G., Shank R. C., Slaga T. J., Snyder P. W., Fiume M., Heldreth B.: *Int. J. Toxicol.* 43 (4) Suppl., 5 (2024). doi: 10.1177/10915818241267203.
56. Jun S. Y., Shin K., Son C. Y., Kim S., Park J., Kim H. S., Hwang J. Y., Ryu W. H.: *Adv. Energy Mater.* 14, 2304504 (2024).
57. Cena C. R., Silva M. J., Malmonge L. F., Malmonge J. A.: *J. Polym. Res.* 25, 238 (2018).
58. Tatykhanova G. S., Tuleyeva R. N., Nurakhmetova Z. A., Gizatullina N. N., Krasnoshtanov V. K., Kaldybekov D. B., Aseyev V. O., Khutoryanskiy V. V., Kudaibergenov S. E.: *Macromol. Chem. Phys.* 2024, 2400128.
59. Horák D., Pelzbauer Z., Švec F., Kálal J.: *J. Appl. Polym. Sci.* 26, 3205 (1981).
60. Stejskal J., Kratochvíl P., Helmstedt M.: *Langmuir* 12, 3389 (1996).
61. Younes M. a 28 spoluautorů: *EFSA J.* 18 (8), e06215 (2020). doi: 10.2903/j.efsa.2020.6215.

J. Michálek^{a,b}, M. Dušková Smrčková^a, E. Chylíková Krumbholcová^a, and J. Podešva^a
(^a *Institute of Macromolecular Chemistry, Academy of Sciences of the Czech Republic, Prague, Czech Republic*,
^b *Faculty of Biomedical Engineering Kladno, Czech Technical University in Prague, Prague, Czech Republic*):
Useful Synthetic Polymer of N-vinylpyrrolidone, its Properties and Applications

This contribution summarizes the present-state of knowledge on vinylpyrrolidone, its (co)polymers, crosslinked structures based on it, and offers a rich survey of various applications, with a special focus on (bio) medicine. A brief history of this material is also given. Methods of preparation and technical parameters of both vinylpyrrolidone monomer and its various polymers are described. Important data are presented in tables.

Keywords: N-vinylpyrrolidone, hydrogels, radical polymerization, oligomeric crosslinking agents, polyvinylpyrrolidone applications

Acknowledgements

Developed with financial support from RVO 61389013.



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.

POLYMERNÍ NANOVLÁKNA A MIKROVLÁKNA: NOVÝ FORMÁT MATERIÁLŮ POUŽÍVANÝCH V CHROMATOGRÁFII PRO PŘÍPRAVU VZORKŮ EXTRAKCÍ TUHOU FÁZÍ

Věnováno nano týmem ke 100. výročí založení Katedry analytické chemie na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy v Praze a profesorovi Jiřímu Barkovi z této katedry u příležitosti jeho 75. narozenin.

FRANTIŠEK ŠVEC^a, PETR CHOCHOLOUŠ^a, LUCIE CHOCHOLOUŠOVÁ HAVLÍKOVÁ^a, JIŘÍ CHVOJKA^b, JAKUB ERBEN^b, MARTINA HÁKOVÁ^a, ANETA KHOLOVÁ^a, IVONA KOLICHOVÁ^a, LENKA MARTINOVÁ^b, HEDVIKA RAABOVÁ^a a DALIBOR ŠATÍNSKÝ^a

^a Katedra analytické chemie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Akademičtina Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové, Česká republika, ^b Katedra netkaných textilií a nanovláknemých materiálů, Fakulta textilní, Technická univerzita Liberec, Studentská 1402/2, 46001 Liberec, Česká republika
svecfr@faf.cuni.cz

Došlo 22.10.24, přijato 30.10.24.

K tradiční přípravě vzorků metodou extrakce tuhrou fází před HPLC separací se hojně používají plastové či kovové předkolonky naplněné částicemi sorbentu nebo v poslední době též monolitické kolonky. Daleko méně se dosud pro tento účel používají sorbenty ve formě vláken. Tento článek si klade za cíl seznámit čtenáře s možnostmi, jaké nabízejí vláknité sorbenty v oblasti analytické chemie. Popsány jsou metody výroby nanovláken a mikrovláken s použitím technologií elektrického zvláknování (elektrospinning), zvláknování z taveniny (meltblown) a jejich společnou kombinací. Ty jsou uvedeny i krátkým pohledem na historii jejich vývoje. Vyjmenovány jsou i příklady polymerů, z nichž jsou vlákna připravována, a jejich charakteristiky, které musí být vzaty do úvahy při výběru polymeru pro extrakci požadovaných analytů. Závěrem jsou popsány některé příklady extrakcí látek zveřejněné v našich publikacích se zvláštním zaměřením na vzorky, jež mají komplexní charakter, jako jsou ty ze životního prostředí či vzorky biologické.

Klíčová slova: kapalinová chromatografie, příprava vzorků, polymery, nanovlákná, mikrovlákná

Obsah

1. Úvod
2. Příprava vzorků
3. Extrakce tuhrou fází
4. Nanovláknenné a mikrovláknenné sorbenty a jejich příprava
 - 4.1. Elektrické zvláknování
 - 4.2. Zvláknování z taveniny
 - 4.3. Kombinace technologií elektrického zvláknování a zvláknování z taveniny
5. Extrakce vzorků vláknou před HPLC analýzou
 - 5.1. Extrakce insekticidů z vody a půdy
 - 5.2. Extrakce nízkomolekulárních látek z komplexních vzorků
6. Závěry

1. Úvod

Chromatografie patří mezi nejpoužívanější analytické metody hned za konduktometrickou kontrolou kvality deionizované vody prakticky v každé analytické laboratoři a za potenciometrickým měřením pH. Bez ohledu na tento údaj, chromatografie se od jejího vynálezu na začátku minulého století stala bezesporu nejrozšířenější separační technikou. Nalezneme ji v chemických laboratořích, kde se používá k analýze, izolaci a purifikaci, ale běžně se aplikuje i v průmyslu, např. při výrobě léčiv. Pokud jde o měřítka, v prvním případě se při analýze dělí a identifikují nepatrná množství látek, zatímco v druhém, tedy v preparativní chromatografii, to mohou být i kilogramy materiálu za hodinu, které se zpracovávají na konečné produkty. Právě všestrannost chromatografie v jejích mnoha podobách, spolu s její relativní jednoduchostí v moderním přístrojovém vybavení, v němž se jednotlivé chromatografické metody realizují, stojí za jejím všudypřítomným postavením v oblastech separací široké škály látek.

Soustředíme-li se na laboratorní měřítka kapalinově chromatografických separací, pak lze oddělit čistě akademické výzkumy od aplikací používaných v reálném světě. Do první skupiny patří dělení složek vzorků připravených rozpuštěním čistých látek v definované koncentraci, z nichž každá je dobře známá. Takový „čistý“ vzorek pak lze bez obtíží mnohokrát přímo nadávkovat do chromatografické kolony, aniž by hrozilo nebezpečí jejího fyzikálního nebo chemického znehodnocení. Jiná situace však nastane, je-li třeba rozdělit a kvantifikovat složky reálných směsí ve vzorcích získaných např. ze životního prostředí, potravin, z pevných tkání či z biologických tekutin, jako jsou krevní plazma, sliny a moč. Tyto vzorky kromě látek, které se mají stanovit, mnohdy obsahují značné množství dalších součástí, které významně zvyšují složitost matrice vzorku. Obsah těchto interferentů většinou značně převyšuje nízké koncentrace hledaných analytů i schopnost chromatografického zařízení je spolehlivě rozdělit a stanovit. Takové vzorky je tedy třeba před vlastní chromatografickou analýzou upravit vhodnou extrakční technikou.

2. Příprava vzorků

Příprava vzorků bývá většinou tím složitějším a časově náročnějším krokem v chromatografické analýze a její nevhodné provedení může vnést do konečného výsledku značné množství chyb. Vhodná metoda úpravy by měla zaručit kvantitativní získání hledaného analytu či analytů z původní matrice komplexního vzorku, zahrnovat co nejmenší počet operací, pokud možno umožnit automatizaci a eliminovat tak případné lidské chyby při manuálních operacích, umožnit rychlé zpracovávání velkého počtu vzorků, a v neposlední řadě být i v souladu s principy zelené analytické chemie. Kvantitativní a reprodukovatelné získávání (extrakce) cílových analytů ze vzorku pak zvyšuje celkovou citlivost, přesnost a selektivitu metodiky.

Je zřejmé, že volba vhodné metody přípravy vzorku závisí na jeho typu a povaze extrahovaných analytů. Extrakce léčiva z malého množství vzorku tkáně či lidského séra bude zcela odlišná od extrakce kontaminantů z říční vody, která je k dispozici v téměř neomezeném objemu. Mezi běžnější metody přípravy vzorků patří extrakce tuhou fází (Solid Phase Extraction, SPE), extrakce kapalina-kapalina (Liquid-Liquid Extraction, LLE), ředění, výměna rozpouštědla, filtrace, precipitace, dialýza a mnohé další. Detaily lze nalézt v četných monografiích a přehledných člancích (např. v cit.^{1–3}). Vzhledem k omezenému rozsahu tohoto článku je naším cílem zaměřit se pouze na jednu z nich, a to konkrétně SPE.

3. Extrakce tuhou fází

Tato metoda do jisté míry kopíruje svým fyzikálně-chemickým principem samotnou kapalinovou chromatografii. Roztok vzorku protéká přes lože tuhé, obvykle porézní stacionární fáze, jejíž adsorpční selektivita je přizpů-

sobená typu látky/látek, které se mají zachytit. Tuhá fáze je většinou umístěna ve schránce, kterou může být kolona či koloně tvarem podobná trubice, speciálně vyrobený kontejner, nebo též plastická špička do pipety a další. Výhodou SPE proti LLE je kompletnější extrakce analytu a efektivnější odstranění interferencí, menší spotřeba organických rozpouštědel, což je zejména důležité v souvislosti se současným trendem „ozeleňování“ analytických metod, snazší uvolnění zachycených analytů, prostší manuální manipulace a jednodušší přechod k automatizaci⁴. Při výběru způsobu provedení této metody se může přihlídnout i k otázce, zda je výhodnější separovat hledanou látku jejím zadržením na SPE kolonce a kontaminanty nechat volně protéct do odpadu, či naopak zachytit nežádoucí komponenty a jímat protékající roztok obsahující hledanou látku. První přístup je běžnější, neboť obsah cílových analytů je obvykle významně menší než těch, které jsou nežádoucí. Alternativně lze volný sorbent prostě do vzorku ponořit a po uplynutí doby sorpce ho ze vzorku vyjmout, např. mechanicky, filtrace nebo magnetem, je-li sorbent magnetický. V tomto případě je třeba počítat s rovnováhou distribuce látek mezi oběma fázemi podobně jako u LLE.

Typické formáty SPE sorbentů zahrnují většinou porézní částice, ať již pravidelné sférické či nepravidelné různých velikostí od mikrometrů po milimetry, monolity a vlákna⁵. Materiály, z nichž jsou připravovány, jsou jak anorganického původu, jako je silika a její modifikované deriváty, tak původu organického, zahrnující přírodní a syntetické polymery. To znamená, že výběr sorbentů je prakticky neomezený. Je zřejmé, že pro jeden typ SPE většinou existuje celá řada sorbentů a výběr záleží jenom na jejich dostupnosti, selektivitě pro analyty, o něž je zájem a sorpční kapacitě. Formát a objem kontejneru, v němž má být sorbent obsažen, hraje nepochybně rovněž důležitou roli, zejména při provedení v off-line, či on-line módu přímo v analytické instrumentaci.

4. Nanovláknenné a mikrovláknenné sorbenty a jejich příprava

Příprava nanovláken a mikrovláken je již poměrně dobře propracovaná a zahrnuje techniky, mezi něž patří samospřádání (self-assembly), příprava s použitím templátu (template-based preparation), separace fází, odstředivé zvlákňování (force spinning), zvlákňování z taveniny (meltblown) a elektrické zvlákňování (electrospinning). Kombinace některých metod, např. elektrického zvlákňování a zvlákňování z taveniny pak dává možnost připravit vlákna se synergickou kombinací vlastností obou materiálů neboli tzv. kompozitní vlákna.

Zejména polymerní nanovláknna a mikrovláknna jsou dnes široce používána v mnoha oborech včetně tkáňového inženýrství, přípravě lékových forem, obzovových materiálů, v čidlech, filtračních zařízeních, jako samočisticí povrchy, v biotechnologiích a strojírenství, jakož i v „zelené“ chemii⁶. Jsou to především unikátní vlastnosti v podobě vysokého

měrného povrchu a velmi malých průměrů jednotlivých pórů v kombinaci s vysokou mírou celkové porozity, široké škály využitelných materiálů pro jejich přípravu a snadné funkcionalizace, které propůjčují těmto vláknům uživatelskou atraktivitu. Není tedy divu, že své uplatnění našla i v analytické chemii, a to speciálně jako sorbenty pro přípravu vzorků cestou extrakce tuhou fází, o níž pojednává tento článek.

4.1. Elektrické zvlákňování

Díky svým atraktivním vlastnostem spojeným s možností získání dlouhých vláken o průměru od nanometrů do mikrometru, schopnosti vyrábět nanovlákná a snadné manipulaci se složením a vlastnostmi vytvořených vláken, je elektrické zvlákňování v současnosti častým předmětem výzkumu i produkce pokročilých materiálů na bázi vláken. Elektrické zvlákňování je v současnosti oblíbeným nástrojem ve výzkumu i průmyslové produkci pokročilých materiálů na bázi vláken s průměry v řádu desítek až stovek nanometrů, jehož princip umožňuje snadnou manipulaci s jejich složením a koncovými vlastnostmi. Ve srovnání s ostatními metodami výroby nanovláken uvedenými výše je elektrické zvlákňování považováno za škálovatelnou, nákladově efektivní a snadno automatizovanou metodu s nízkými nároky na pracovní sílu.

Jinými slovy, získat nanovlákná je relativně snadné a cenově velmi přístupné. Proto se v posledních letech elektrické zvlákňování začalo významně prosazovat a je jednoznačně nejrozšířenější technologií výroby nanovláken⁶.

Jakkoliv se to může zdát nepravděpodobným, první zmínku o něčem, co dnes připomíná elektrické zvlákňování, lze nalézt v Gilbertově práci napsané v latině na počátku sedmnáctého století (obr. 1). Gilbert byl osobním lékařem královny Alžběty I. Ve své práci popsal elektrickou přitažlivost kapaliny pozorovanou jako pohyb drobných vodních kapiček ve formě kužele z kapky vody směrem k jantaru s povrchovým nábojem⁷. Tento jev byl o 300 let později detailně prostudován Taylorem a stal se významným milníkem na cestě k matematickému popisu tvaru kužele vytvářeného kapičkami kapaliny vlivem elektrického pole⁸. Tento tvar je nyní po něm nazýván Taylorovým kuželem a stal se základem pro popis elektrického zvlákňování.

První patent na skutečnou přípravu vláken pomocí elektrického zvlákňování získal v roce 1900 ve Velké Británii Cooley, který navrhnul čtyři typy nabitých spřádacích hlav⁹. Svůj proces demonstroval na zvláknění nitrocelulosity rozpuštěné v diethyletheru. Prakticky ve stejné době podal Morton patentovou přihlášku ve Spojených státech amerických, v níž použil podobný roztok nitrocelulosity ve směsi diethylether-ethanol¹⁰. Skutečného rozmachu



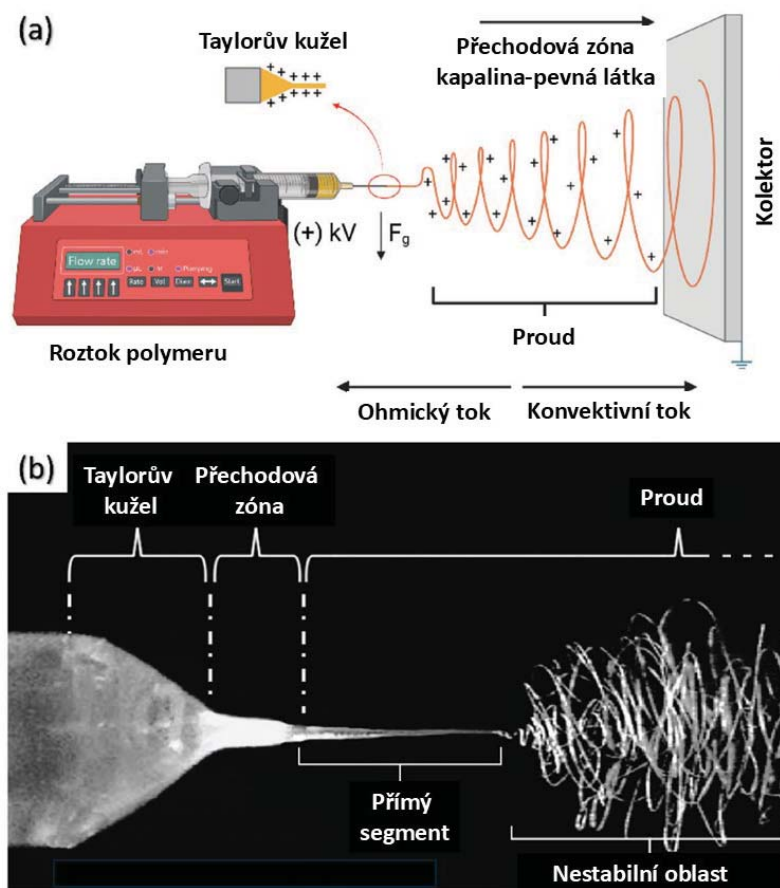
Obr. 1. Portrét Williama Gilberta a titulní stránka jeho traktátu „O magnetu a magnetických tělesech a také o tom, že země je velký magnet“ (upraveno z cit.⁷)

dozvalo elektrické zvlákňování teprve na počátku tohoto století, o čemž svědčí exponenciální nárůst počtu publikovaných prací v této oblasti⁶. Mnohé studie se týkají parametrů elektrického zvlákňování, jakož i toho, jak lze zpracovávat různé roztoky polymerů do formy vláken. Bouřlivý je i vývoj nových zařízení pro elektrické zvlákňování, včetně koaxiálních, odstředivých, korónových, bublinkových, vysokorychlostních či třidimenzionálních. Je třeba připomenout, že na tomto rozmachu se nemalou měrou podílela i Česká republika. Jirsák se spolupracovníky na Technické univerzitě v Liberci (TUL) vynalezli proces zvlákňování z volné hladiny roztoku polymeru, který umožnil vznik celosvětově první technologie umožňující průmyslovou produkci¹¹. Tuto technologii na výrobu nanovláknenné vrstvy, která se stala celosvětovým hitem, pak komercializovala firma Elmarco. Detailní popis výzkumu a technologie výroby nanovláknenných materiálů podává nedávná česká monografie¹².

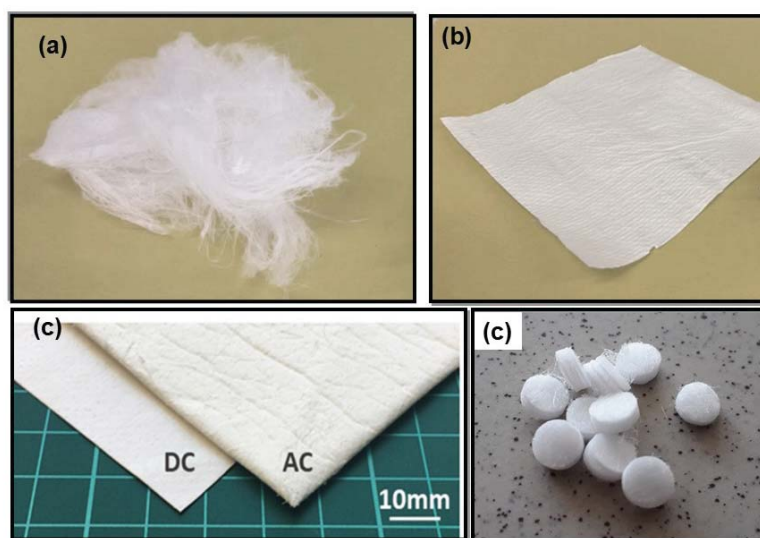
Elektrické zvlákňování využívá pro výrobu nanovláken ve většině případů roztokový prekurzor složený z polymeru rozpuštěného v organickém rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel. Samotný princip je založen na působení

silného elektrodynamického pole na polymerní roztok, kde je v polymeru indukován náboj a v rozpouštědle dochází k odpuzování náboje. Tuto nestabilitu představují rostoucí stacionární kapilární vlny s formujícími se Taylorovými kužely přecházející do polymerního roztoku v tryskách, které se štěpí za intenzivního odpařování rozpouštědla. Zformované proudy roztoku se pohybují od elektricky aktivní zvlákňovací trysky (spinnerety) směrem k elektricky nabitému kolektoru, kde jsou jako nanovláknena náhodně ukládána do podoby netkané textilie.

Schéma přípravy nanovláken je ukázáno na obr. 2. Vlákenné vrstvy se dají připravovat s použitím jak stejnosměrného (DC), tak i střídavého (AC) napětí. Obě varianty umožňují tvorbu kompaktních vláknenných vrstev plošného charakteru, z kterých lze vykrajovat disky. Avšak střídavé napětí umožňuje navíc tvorbu objemnějších struktur ve formě ne nepodobné běžné vatě (obr. 3). Obojí je pak možné plnit do kolonek určených pro SPE. Plnění prostými vlákny je snadné, vyžaduje ale jistou zkušenost v odhadu, jaké množství vláken se musí do kolonky vtlačit, aby nevykazovala vysoký odpor k toku proudící kapaliny. Použití disků tento problém eliminuje, leč je třeba



Obr. 2. Znázornění elektrického zvlákňování. (a) Schéma principu a (b) fotografie zobrazující tvorbu Taylorova kužele, lineárního segmentu proudy polymerního roztoku, následovaného nestabilní oblastí proudy (upraveno z cit.⁶)



Obr. 3. Fotografie (a) volných vláken a (b) vlákněné vrstvy připravené elektrickým zvlákňováním s použitím stejnosměrného napětí. (c) Porovnání vrstev připravených s použitím stejnosměrného (DC) a střídavého (AC) napětí a (d) fotografie disků vykrojených z vlákněné vrstvy

správně zvolit jejich průměr, aby nedocházelo k obtoku zpracovávaného vzorku podél stěn. Disky lze také použít přímo ponořením do vzorku a jeho mícháním urychlit vlastní extrakci. Při použití střídavého (AC) napětí lze snadno získat silnější vrstvy (rovněž ukázané na obr. 3) vhodné pro produkci vlákněných disků. Diskový formát je vhodnější pro extrakci po ponoření do větších objemů vzorku nebo pro jejich filtraci pomocí odstředivé síly či vakua.

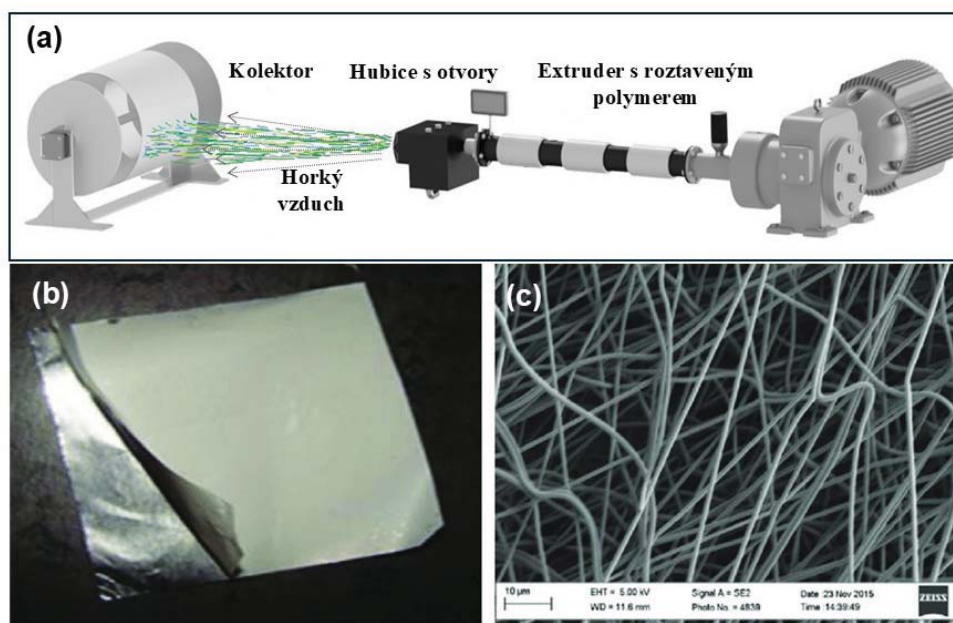
4.2. Zvlákňování z taveniny

Historie technologie zvlákňování rozfukováním z taveniny, též zvané meltblown, je daleko kratší než historie elektrického zvlákňování, o němž bylo pojednáno výše. Wente z Naval Research Laboratories ve Washingtonu, D.C. vyvíjel na počátku padesátých let minulého století vlákněné materiály předurčené k zachycování radioaktivních částic ve vrchních vrstvách atmosféry za účelem monitorování testů jaderných zbraní. Svůj postup Wente zveřejnil v běžně dostupném časopise v roce 1956 (cit.¹³). Spočíval v tom, že protlačoval roztavený polymer řadou jemných trysek mezi dva proudy ohřátého vzduchu. V chladném okolním vzduchu pak jemná vlákna ztuhla a vytvářela vlákněné rouno, které mělo významný objem mezivlákněného prostoru. K účelu, pro něž Wente vlákna vyvíjel, však nikdy použita nebyla.

Na přelomu šedesátých a sedmdesátých let minulého století se společnost Exxon Research pokoušela využít svůj nově komercializovaný polypropylen k výrobě syntetického papíru. Jeho pracovníci se dozvěděli o Wenteho

pracích, a ty pak posloužily jako výchozí bod pro několikaletý projekt v hodnotě několika milionů dolarů. Exxon také zavedl název nového procesu „Melt Blowing Process“. Nicméně, celý projekt vyvrcholil návrhem firmy tuto technologii nekomercializovat, ale raději licencovat. Avšak přidružená společnost firmy Exxon v Japonsku si ponechala právo komercializovat tuto technologii, což také učinila, a začala úspěšně vyrábět a uvádět na trh produkty „Tapyrus melt blown“. Tak se Exxon stal první společností, která začala tuto technologii používat. Původní Wenteho velmi praktický jednodušový proces vedl k výrobě mnoha jedinečných produktů.

Technologie zvlákňování z taveniny zahrnuje proces, při kterém je nejčastěji termoplastický polymer ve formě taveniny vytlačován extrudérem přes lineární trysku, obsahující obvykle několik tisíc zvlákňovacích otvorů kruhového průřezu. Konvergentní proudy horkého vzduchu vystupující z horní a dolní části čela zvlákňovací trysky rapidně zeslabí a zformují vytlačovaný proud polymerní taveniny na jemná vlákna, typicky o průměru 1–7 μm . Takto formovaná vlákna jsou následně proudem chladného vzduchu ukládána na dopravníkový kolektor, čímž je formován pás netkané textilie z náhodně orientovaných vláken, která nejsou ve většině případů dále dodatečně propojena¹⁴. Schéma procesu a snímky výsledné struktury jsou na obr. 4. Takovýto materiál, který je průmyslově vyráběn i v České republice (PFNonwovens, Znojmo), nachází mnohá použití. Nejčastěji jsou to filtry k odstranění velmi jemných částic ze vzduchu, odstraňování ropných havárií, ale i tepelná izolace. Uplatnění nacházejí i v medicíně či v oblasti sorpce včetně SPE.



Obr. 4. Znázornění zvláknění technologií zvláknění z taveniny. (a) Schéma principu, (b) fotografie vrstvy polymerních vláken a (c) skenovací elektronová mikrofotografie vláken

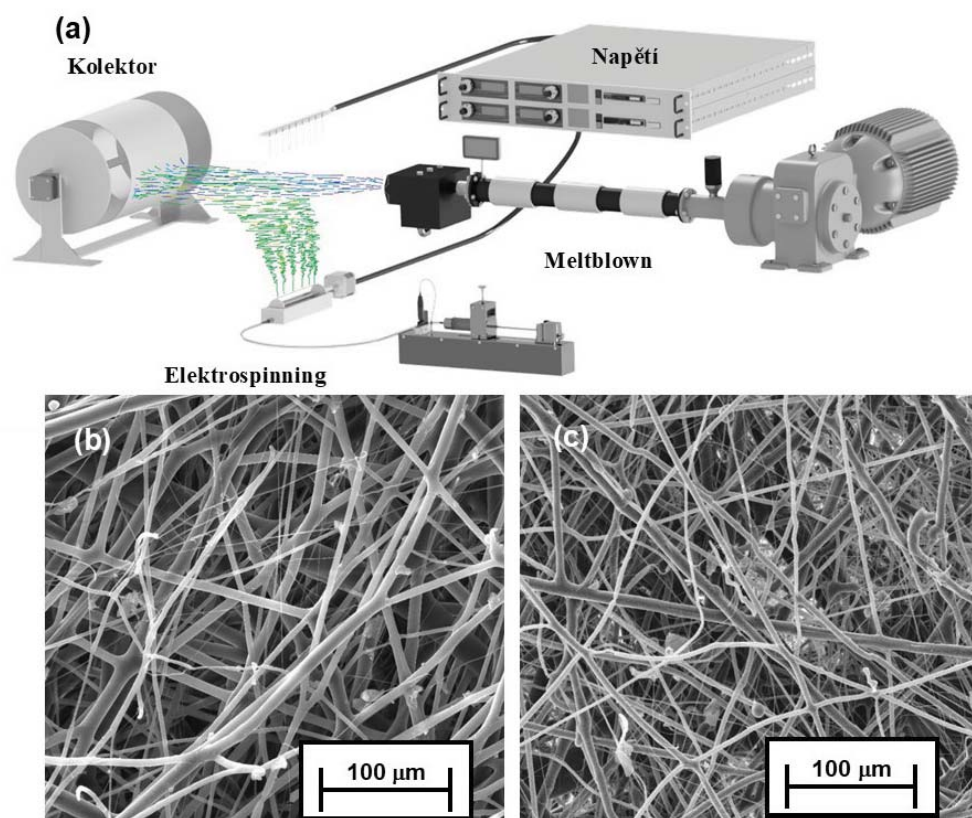
4.3. Kombinace technologií elektrického zvláknění a zvláknění z taveniny

Zatímco velmi jemná nanovlákná produkovaná první technologií jsou charakterizována relativně velkým povrchem vztáženým na jednotku hmotnosti, díky jejich malému průměru jsou poměrně málo mechanicky pevná. Naproti tomu druhá technologie produkuje povětšinou mikrovlákná s větším průměrem, a tedy s menším povrchem, která jsou však mechanicky daleko odolnější. Jeví se proto logickým spojit obě technologie, tedy elektrické zvláknění a zvláknění z taveniny, jak ukazuje obr. 5, a vyrobit kompozit, v němž mikrovlákná tvoří mechanicky odolnou třídídimenzionální vláknitou kostru. V ní chráněná nanovlákná pak zvyšují velikost aktivního povrchu požadovaného pro účinné adsorpce v SPE. Další výhodou této technologické kombinace je rapidní zvýšení produktivity výroby vycházející z technologické charakteristiky procesu zvláknění z taveniny. Tato metoda byla rovněž vyvinuta v TUL¹⁵ a její produkty byly využity v produkci experimentálních sorbentů pro přípravu vzorků před analýzou.

5. Extrakce vzorků vlákný před HPLC analýzou

Důležitou součástí celého procesu výběru vláken pro SPE je též volba polymeru, z něhož se vlákna připravují. Pravdou je, že výběr polymerů je obrovský a je proto třeba zvážit, jaké látky se jimi mají extrahovat a zda je vybraný

polymer vhodný ke zvláknění. Polymery jako polyolefiny (polyethylen, polypropylen), poly(vinyliden difluorid) (PVDF) či polystyren (PS) jsou vysloveně nepolární (hydrofobní). Naproti tomu polyamidy nebo poly-ε-kaprolakton (PCL) mají mírně nepolární charakter zatímco polymery jako poly(mléčná kyselina), polyhydroxybutyrát (PHB) a poly(vinyl alkohol) jsou vysloveně polární (hydrofilní), což má vliv jak na selektivitu sorbentu, tak na jeho smáčivost vzorkem. Polarita je však jenom jednou z vlastností, které je třeba vzít v potaz při výběru vláken. Důležitá je též teplota skelného přechodu (T_g), která je teplotou, při níž polymer přechází ze skelného stavu, tedy z tuhé, křehké, sklovité formy na měkkou, ohebnou formu termoplastickou. Například PS má T_g při +90 °C zatímco PVDF při –40 °C. Za normální teploty jsou tedy vlákna z PS tuhá na rozdíl od PVDF vláken, která jsou měkká a ohebná. Tento rozdíl se pak projeví i při jejich aplikaci v SPE. Kolonka naplněná PS vlákny může být opakovaně použita v in-line zařízení SPE-HPLC, v němž se používá relativně vysoký tlak, aniž by byly zřejmé změny v tlaku. Nicméně stabilita PS vláken v organických rozpouštědlech používaných pro extrakce je poměrně nízká. Naproti tomu, samotná PDVF vlákna naplněná v kolonce jsou po 300 extrakcích již zcela zkomprimovaná, jak ukazuje obr. 6, což vedlo ke zvýšení tlaku v celém systému díky snížení celkové porozitě sorbentu. Naopak tomu je, pokud se PVDF vhodně kombinuje do kompozitního materiálu s PCL využitím spojení elektrického zvláknění a zvláknění z taveniny při současném zvláknění obou polymerů. Vzniká tak chemicky i mechanicky velmi odol-



Obr. 5. Znázornění zvlákňování kombinací technologií elektrického zvlákňování a zvlákňování z taveniny. (a) Schéma principu, (b) skenovací elektronová mikrofotografie původních poly- ϵ -kaprolaktonových vláken a (c) mikrofotografie těchto vláken po 300 extrakcích

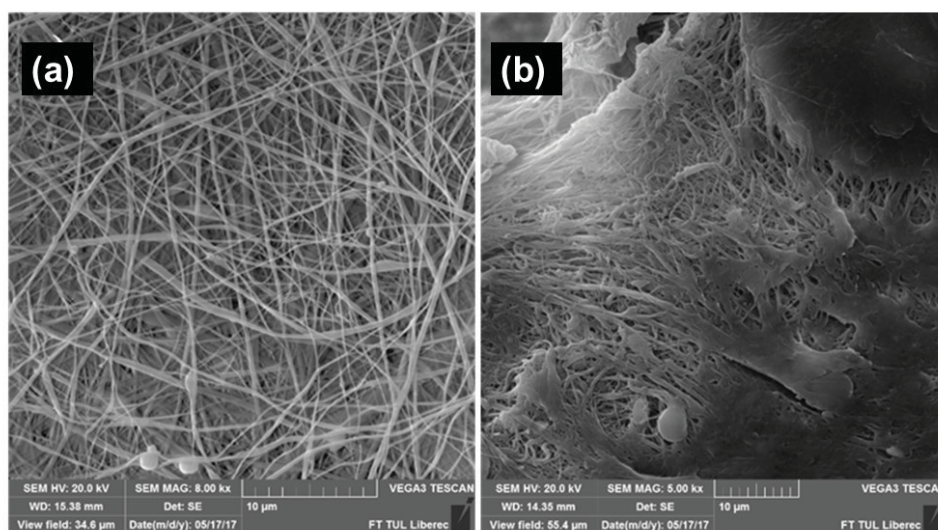
ný kompozitní materiál vhodný pro extrakce i za vysokých tlaků, které jsou v HPLC běžné. Prakticky žádná změna není na vláknech viditelná ani po 300 extrakcích (obr. 5).

5.1. Extrakce insekticidů z vody a půdy

Kontaminace povrchových i spodních vod a půdy přípravky na ochranu rostlin je významným problémem dneška. Aby se zamezilo ohrožení zdraví populace a hospodářských zvířat jejich přítomností, je nutná kontrola množství toxických látek v životním prostředí. Běžná metodika spočívá v použití HPLC, které předchází příprava vzorku extrakcí a prekoncentrací s použitím „klasických“ SPE zařízení. Použití vláknenných sorbentů bylo významně méně časté. Naše experimenty prokázaly, že ne všechna vlákna připravená z mnohých výše uvedených polymerů a naplněná do kolonek jsou vhodná pro tento účel¹⁶. Zatímco např. polyamidová a polystyrenová vlákna v in-line SPE-HPLC systému tolerují běžná rozpouštědla typicky používaná v HPLC, jako je voda, methanol či acetonitril, aplikace PCL vláken vyžaduje práci při nižší teplotě, neboť se při vyšších teplotách v acetonitrilu rozpouštějí.

Nicméně, účinnost těchto vláken pro SPE insekticidů, jako jsou carbaryl, fenoxycarb, kadethrin, deltamethrin, transpermethrin a cis-permethrin, přidávaných do vody odebrané z Labe v Hradci Králové a do půdních extraktů, byla plně srovnatelná s mnohem dražší komerční monolitickou SPE kolonkou¹⁷. Směsná PCL nano/mikrovlákna popsaná v sekci 4.3. se rovněž ukázala vhodná pro SPE chlorofenolů a nitrofenolů z téže vody¹⁶ a v potravinové analýze např. ochratoxinu A z piva¹⁸.

Systémy pracující v in-line módu vyžadují použití SPE sorbentu naplněného v kolonce. Naproti tomu aplikace disků ukázaných na obr. 3 je velmi jednoduchá a spočívá v jejich ponoření do většího objemu míchaného vzorku. Vyžaduje však manuální manipulaci při přenosu disku s extrahovanými látkami do nádoby naplněné elučním rozpouštědlem, z níž se pak přímo odeberá vzorek pro nástřik do HPLC kolony. Tyto disky o průměru 10 mm a tloušťce 1 mm byly připraveny z výše uvedených polymerů a testovány pro extrakce bisfenolů a insekticidů opět z říční vody. Nejúčinnějších extrakcí bylo dosaženo s použitím disků z polyurethanu, PHB a PCL (cit.¹⁹).



Obr. 6. Skenovací elektronové mikrofotografie (a) původních polyvinylidfluoridových vláken a (b) těchto vláken po 300 extrakcích

Dalšího rozšíření palety sorbentů lze docílit elektrickým zvlákněním roztoku polymeru obsahujícího uhlíkové nanočástice. Námí vyvinutá metoda např. umožnila zabudování významného množství grafenových nanodestiček do PCL vláken. S nimi pak bylo dosaženo výborných výsledků při extrakci bisfenolů a insekticidů²⁰.

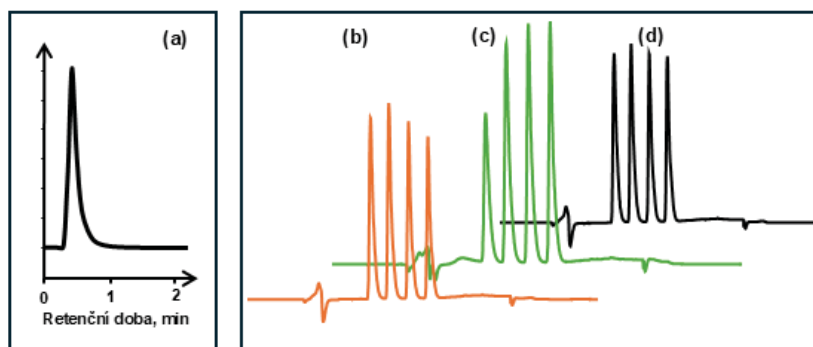
Na rozdíl od modifikace vláken přidávkou aditiv do zvlákněvaného roztoku polymeru je možné měnit povrchové vlastnosti vláken rovněž jejich potahováním (angl. coating). Výběr látek pro chemickou modifikaci je poměrně široký. V našich experimentech jsme vyzkoušeli oxidovaný grafen, polyfenoly tanin, hesperidin, dopamin, a směs dopaminu a heparinu. Např. potahování polyfenoly zvýšilo smáčivost vláken vodou a výtěžnost polárnějších látek¹⁶.

5.2. Extrakce nízkomolekulárních látek z komplexních vzorků

HPLC separace hydrofobních látek, např. léčiv z komplexní matrice, jako je krevní plazma či sérum, je obtížný úkol, neboť obsahují kromě cílových analytů i značné množství bílkovin, lipidů a lipoproteinů. Obě tyto skupiny látek mají tendenci se adsorbovat na použitém sorbentu a jejich oddělení je většinou nedokonalé. Proto byly vyvinuty sorbenty, v nichž jsou porézní silikové částice, jejichž poměrně malé póry jsou pokryty např. hydrofobními C18 skupinami, opatřeny na vnějším povrchu hydrofilním povlakem. Pinkerton byl první, kdo vyvinul tyto sorbenty, které umožnily přímý nástřik komplexní biologické matrice do kolony pro stanovení léčiv a metabolitů bez jakýchkoliv předúprav a zároveň zabránily hromadění sorbovaných bílkovin či jejich precipitaci způsobující ucpání kolony²¹.

Proteiny jsou z nich eluovány v mrtvém objemu kolony a v dalším kroku s využitím organického rozpouštědla jsou následované separovanými zkoumanými analyty. Po této počáteční práci bylo vyvinuto několik dalších typů těchto médií, které nesou obecný název materiály s omezeným přístupem (Restricted Access Media, RAM)^{22–24}. Jejich společnou charakteristikou je kromě jiného i vysoká cena.

K našemu překvapení bylo zjištěno, že např. kompozitní PCL nano/mikrovlákná mohou rovněž nahradit sofistikované RAM kolony. Bílkoviny se na těchto vlákních ani po přímém nástřiku nesorbovaly²⁵. Obr. 7 představuje eluci hydrofobní bílkoviny hovězího sérového albuminu z kolony naplněné vlákny, ke které dochází při jejím mrtvém objemu. Domníváme se, že vysvětlení tohoto neočekávaného jevu spočívá v morfologii vláken. Pozorovaný účinek pravděpodobně souvisí se zakřivením nanovláken, takže velké molekuly bílkovin nemají dostatečnou flexibilitu, aby se mohly multibodově adsorbovat na povrchu vysoce zakřivených nanovláken, a frikční síla proudící mobilní fáze je snadno odtrhne. Naproti tomu toto není problém pro adsorpci malých molekul. Kromě toho může určitou roli hrát i míra hydrofobicity samotného PCL. Extrakce modelových parabenů následovaná HPLC separací je rovněž demonstrována na obr. 7. Podobné eliminace nežádoucích komponent byly dosaženy i při separacích nesteroidních protizánětlivých léčiv²⁶ a nitrofenolů a chlorofenolů¹⁶ v séru, jakož i bisfenolů v mléce²⁷. Na rozdíl od původních RAM kolon, kde odstranění bílkovin a separace probíhají v jediné koloně, použití vláken vyžaduje aplikaci SPE kolony a HPLC kolony spojených v tandemu.



Obr. 7. Eluční profil vodného roztoku hovězího albuminu dávkovaného na kolonku o délce 10 mm a průměru 4,6 mm naplněnou kompozitními poly- ϵ -kaprolaktonovými nano/mikrovláknými (a). HPLC chromatogramy methyl-, ethyl-, propyl- a butyl parabenu extrahovaných na téže kolonce ze séra (b), mléka (c) a z 50% vodního methanolu (d) (cit.²⁵)

6. Závěry

Je třeba zdůraznit, že tento článek si neklade za cíl být vyčerpávajícím přehledem dané problematiky. K tomuto účelu byly publikovány mnohé kvalitní přehledné referáty, kde lze nalézt řadu detailních informací, nedávno např.^{28–32}. Tato práce je myšlena jako úvod, který by měl čtenáře vtáhnout do říše polymerních vláken a jejich použití v SPE přípravě komplexních vzorků před chromatografickou separací. Ve prospěch sorbentů ve formě vláken hovoří řada nesporných výhod. Díky řadě použitelných polymerů i jejich kombinací nebo doplněním o další materiály lze připravit širokou škálu vláken, navíc v různé morfologii a uspořádání tak, aby co nejvíce vyhovovaly zamýšlené aplikaci. Dobře zvládnutý technologický postup umožňuje výrobu vláken ve větším množství. Jejich cena je nízká, neboť většinou nevyžadují žádné zvláštní vstupy kromě mnohdy běžných polymerů široce se lišících chemickou strukturou. Kromě vláken připravených ze samotných polymerů je možné sortiment vláknitých sorbentů znásobit zvlákněním roztoků obsahujících různé přísady, jako jsou nanočástice, oxidy kovů a pigmenty, či jejich pokrýváním tenkou vrstvou jiného materiálu. Lze se tedy domnívat, že díky těmto možnostem se vláknité sorbenty budou v SPE uplatňovat čím dál častěji.

Tento článek vznikl za podpory projektem NETPHARM „New Technologies for Translational Research in Pharmaceutical Sciences“ (Projekt ID CZ.02.01.01/00/22_008/0004607) co-financovaného Evropskou unií.

LITERATURA

- Pawliszyn J.: *Handbook of Sample Preparation*. Wiley, New York 2010.
- Kanu A. B.: *J. Chromatogr. A* 1654, 462444 (2021).
- Wieczorek M. N., Zhou W., Pawliszyn J.: *Adv. Sample Prep.* 10, 100114 (2024).
- Snyder L. R., Kirkland J. J., Dolan J. W.: *Introduction to Modern Liquid Chromatography*, 4. vyd. J. Wiley & Sons, Hoboken 2010.
- Castañeda N., Prince D. L., Peirano S. R., Giovannoni S., Echevarría R. N., Keunchkarian S., Reta M.: *TrAC, Trends Anal. Chem.* 180, 117924 (2024).
- Keirouz A., Wang Z., Reddy V. S., Nagy Z. K., Vass P., Buzgo M., Ramakrishna S., Radacsi N.: *Adv. Mater. Technol.* 8, 2201723 (2023).
- Gilbert W.: *De Magnete Magnetcisque Corporibus, et de Magno Magnete Tellur (On the Magnet and Magnetic Bodies, and on that Great Magnet the Earth)*, The Chiswick Press, London 1628.
- Taylor G. I.: *Proc. R. Soc. London, Ser. A* 280, 383 (1964).
- Cooley J. F.: GB patent 6385 (1900) US patent US692631A. <https://patents.google.com/patent/US692631A/en>
- Morton W. J.: US patent 705691 (1902).
- Jirsák O., Sanetrník, F., David, L., Kotek, V., Martinová, L., Chaloupek J.: Český patent 20032421A3 (2004).
- David L. a spol.: *Nanovlákná: Teorie, technologie a použití*. Academia, Praha 2023.
- Wente V. A.: *Ind. Eng. Chem. Res.* 48, 1342 (1956).
- Wadsworth L., Malkan S. R.: *International Nonwovens Bulletin* 2, 46 (1991).
- Erben J. a 11 spoluautorů: *Mater. Lett.* 143, 172 (2015).
- Kholová A., Lhotská I., Erben J., Chvojka J., Švec F., Solich P., Šatínský D.: *Talanta* 269, 125449 (2024).
- Háková M., Havlíková Chocholoušová L., Chvojka J., Švec F., Solich P., Šatínský D.: *Anal. Chim. Acta* 1018, 26 (2018).
- Háková M., Havlíková Chocholoušová L., Chvojka J., Erben J., Solich P., Švec F., Šatínský D.: *Anal. Chim. Acta* 1023, 44 (2018).

19. Zatrochová S., Lhotská I., Erben J., Chvojka J., Švec F., Chocholouš P., Šatínský D.: *Talanta* 263, 124688 (2023).
20. Lhotská I., Háková M., Erben J., Chvojka J., Švec F., Šatínský D.: *Talanta* 266, 124975 (2024).
21. Hagestam I. H., Pinkerton T. C.: *Anal. Chem.* 57, 1757 (1985).
22. Haginaka J.: *TrAC, Trends Anal. Chem.* 10, 17 (1991).
23. Queiroz M. E. C., Souza I. D., v knize: *Solid-Phase Extraction* (Poole C. F., ed.), str. 129. Elsevier, Amsterdam 2020.
24. Yang S. H., Fan H., Classon R. J., Schug K. A.: *J. Sep. Sci.* 36, 2922 (2013).
25. Raabová H., Háková M., Havlíková Chocholoušová L., Erben J., Chvojka J., Solich P., Švec F., Šatínský D.: *Anal. Chem.* 92, 6801 (2020).
26. Raabová H., Chocholoušová Havlíková L. C., Erben J., Chvojka J., Švec F., Šatínský D.: *Nanomaterials* 11, 2669 (2021).
27. Kholová A., Lhotská I., Erben J., Chvojka J., Švec F., Solich P., Šatínský D.: *Talanta* 252, 123822 (2023).
28. Lhotská I., Kholová A., Švec F., Šatínský D.: *TrAC, Trends Anal. Chem.* 180, 117912 (2024).
29. Czyż E., Švec F., Šatínský D.: *TrAC, Trends Anal. Chem.* 180, 117970 (2024).
30. El-Aswar E. I., Ramadan H., Elkik H., Taha A. G.: *J. Environ. Manage.* 301, 113908 (2022).
31. Háková M., Chocholoušová Havlíková L., Solich P., Švec F., Šatínský D.: *TrAC, Trends Anal. Chem.* 110, 81 (2019).
32. Torabi E., Moghadasi M., Mirzaei M., Amiri A.: *J. Chromatogr. A* 1689, 463739 (2023).

F. Švec^a, P. Chocholouš^a, L. Chocholoušová Havlíková^a, J. Chvojka^b, J. Erben^b, M. Háková^a, A. Kholová^a, I. Kolichová^a, L. Martinová^b, H. Raabová^a, and D. Šatínský^a (^a Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic, ^b Department of Nonwovens and Nanofibrous Materials, Faculty of Textiles, Technical University of Liberec, Liberec, Czech Republic): **Polymeric Nanofibers and Microfibers: New Formats of Materials Used in Chromatography for Sample Preparation Using Solid Phase Extraction**

For traditional sample preparation by solid phase extraction prior to HPLC separation, plastic or metal pre-columns filled with sorbent particles or, more recently, monolithic columns are commonly used. To a much lesser extent, fibrous sorbents are used for this purpose. This article aims at introducing the reader to the possibilities offered by fibrous sorbents in the field of analytical chemistry. Methods for the production of nanofibers and microfibers using electrospinning, meltblown, and their combination are described. These are also presented with a brief look at the history of their development. Examples of the polymers which the fibers are prepared from and their characteristics, which must be considered when selecting the polymer for extraction of the desired analytes, are also listed. Finally, some examples of extraction of substances presented in our publications are described, with a particular focus on samples that are complex in nature, such as the environmental and biological samples.

Keywords: liquid chromatography, sample preparation, polymers, nanofibers, microfibers



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.

MIGRACE MIKRO-, MAKROELEMENTŮ A TĚŽKÝCH KOVŮ V TROFICKÉM ŘETĚZCI VČEL

NICOLAE G. EREMI^a, OLGA COȘELEVA^a, VITALIU JEREĞHI^a, NATALIA SUCMAN^b, TATIANA MARDARI^a, IVAN CATARAGA^a a FLIUR Z. MACAEV^b

^a Katedra potravin a výživy, Fakulta potravinářské technologie, Technická univerzita Moldávie, 9/9 Studentilor, blok 5, MD-2004 Kišinev, Moldávie, ^b Laboratoř organické syntézy, Chemický ústav, Moldavská státní univerzita, Academiei 3, MD-2028 Kišinev, Moldávie
fliur.macaev@sti.usm.md

Došlo 7.5.24, přijato 24.9.24.

Tato studie zkoumá migraci mikroprvků (železo, zinek, měď, mangan), makroprvků (vápník, draslík, hořčík, sodík, fosforečnany) a těžkých kovů (kadmium, olovo, nikl, chrom) trofickým řetězcem z půdy do medonosné rostliny, včely a jejich produktů (med, propolis, který ovšem není jen z medonosných rostlin, ale zejména ze stromů) v různých půdně-klimatických zónách Moldavské republiky v letech 2020–2023 za použití standardizovaných analytických metod. Zjištění zdůrazňují selektivní vzory migrace a bioakumulace, které jsou klíčové pro pochopení distribuce prvků v ekosystémech.

Klíčová slova: mikro-, makroprvky, těžké kovy, půda, květy medonosných rostlin, med, pyl, propolis, včely

Úvod

Dopady lidských činností, jako je zemědělství, urbanizace, industrializace, doprava a změna klimatu na život rostlin, jsou stále zjevnější. Znečištění produktů vzniká, když jsou těžké kovy přítomny v půdě, vodních zdrojích a vzduchu v koncentracích přesahujících stanovené normy¹. Med produkovaný včelami může být cenným zdrojem nezbytných mikroelementů pro lidské zdraví. Pokud však hladiny těchto prvků překročí bezpečné limity, med se může stát toxickým². Mezi hlavní znečišťující látky, které negativně ovlivňují životní prostředí, patří těžké kovy (Pb, Cd, Hg, Co, Cr, Cu, Ni a Zn), které se uvolňují do atmosféry jako prach a kouřové plyny ze spalování paliv a různých vysokoteplotních průmyslových procesů³.

V současné době je věnována značná pozornost studiu těžkých kovů, jejich migraci do životního prostředí a jejich přítomnosti v různých potravinářských produktech včetně včelařských^{4–6}. Mezi zdroje znečištění patří voda, vzduch a půda, které jsou všechny přímo i nepřímo ovlivněny, což má za následek negativní dopady na životní prostředí⁷.

Znečištění okolní atmosféry škodlivými emisemi z průmyslových podniků a silniční dopravy má přímý dopad na včely a jejich metabolické produkty. Znečišťující látky jsou přenášeny do včelího hnízda spolu s nektarem, medovicí, pylem a vodou, kontaminují med, propolis, vosk a plástový pyl⁸. Včely, sbírající nektar a pyl v okruhu 3–5 km od včelína, transportují i látky, které znečišťují životní prostředí. Konzumace kontaminovaného nektaru

a pylu vnáší do těl včel škodliviny, zkracuje jejich životnost a někdy způsobuje smrt. Znalost kumulativních vlastností medonosných rostlin a přítomnosti znečišťujících látek je nezbytná při volbě umístění včelstev⁹.

Těžké kovy nalezené v životním prostředí se mohou ukládat na obrvených tělech včel, květinách, trávách a vodě¹⁰. Vysoká akumulace těžkých kovů v rostlinách je nebezpečná pro potravní řetězec a může poškodit zdraví lidí a zvířat. Podle literatury přítomnost olova, kadmia a chromu ve včelím medu ukazuje na znečištěné životní prostředí¹¹. Stopová množství kovů jako Zn, Cu a Mn jsou v medu běžná a jsou zdravotně nezávadná. Toxické kovy jako Cd, Cr a Pb však mohou poškodit lidské zdraví¹². Některé minerální prvky, včetně toxických, jsou distribuovány a akumulovány ve včelích produktech prostřednictvím trofického řetězce včel. Včelstva mohou sloužit jako indikátory úrovně znečištění^{13–15}. Těžké kovy s vysokou toxicitou se hromadí v půdě a rostlinách, šíří se trofickými řetězci a představují významnou hrozbu jak pro člověka, tak pro včely¹⁶.

Akumulace těžkých kovů, včetně olova, v medonosných rostlinách, včelích produktech a tělech včel v důsledku technogenního znečištění životního prostředí zůstává aktuálním problémem^{17,18}. Účelem tohoto výzkumu je proto studovat diverzitu a migraci mikro-, makroprvků a těžkých kovů v trofickém řetězci (půda >> květy medonosných rostlin >> med >> pyl >> propolis >> včely) v prostředí v podmínkách Moldavské republiky.

Metody a materiály

Pro studium diverzity a migrace mikro-, makroprvků a těžkých kovů v trofickém řetězci byly analyzovány vzorky z různých zdrojů odebrané v letech 2020 až 2023. Studie zahrnovala 6 vzorků půdy, 14 vzorků květů a 20 vzorků květového medu (akát, lípa, slunečnice) napříč různými půdně-klimatickými zónami (jižní, střední a severní) Moldavské republiky. Dále bylo analyzováno 6 vzorků pylu, 4 vzorky propolisu a 4 vzorky včel, celkem 54 vzorků. Výsledky byly prezentovány jako aritmetické průměry za všechny roky pozorování napříč všemi zónami.

Pro analýzu půdy byly odebrány vzorky pomocí vrtačky v hloubkách do 30 cm v oblastech, kde rostla slunečnice a v hloubkách 60 cm v lesních oblastech, kde rostl akát a lípa. Vzorky půdy byly smíchány, vysušeny na vzduchu a rozdrceny pomocí laboratorního mlýnu (ML-3), aby se dosáhlo jednotné hmoty pro analýzu.

Vzorky medu (akát, lípa a slunečnice) byly odebrány po vytočení z plástů v různých zónách. Med byl skladován v laboratorních podmínkách, uzavřený ve skleněných nádobách při teplotě 21 ± 2 °C. Všechny fyzikálně-chemické metody se řídily harmonizovanými metodami Mezinárodní komise pro med (International Honey Commission, IHC).

Vzorky květů medonosných rostlin (akát, lípa a slunečnice) byly shromážděny v období jejich květu, sušeny do sucha na vzduchu v laboroři, rozdrceny v laboratorním mlýnku a poté analyzovány.

Vzorky pylu byly získány pomocí pylochytů během kvetení medonosných rostlin. Pyl byl vysušen do suchého stavu na vzduchu, rozdrcen laboratorním mlýnem a poté analyzován.

Vzorky včel byly odebrány ze stejných včelstev, kde se sbíral med. Dospělé včely byly odebrány z krycích plástů včelstev, zmrazeny na jeden den a poté jim byl vy-preparován zaživací trakt. Včely byly vysušeny v sušárně při 65 °C, rozdrceny pomocí laboratorního mlýnku a poté analyzovány.

Všechny testy byly provedeny v triplikátech a data byla vyjádřena jako průměr \pm standardní odchylka (SD). Data byla zpracována pomocí metod variační statistiky a Microsoft Excel.

Obsah mikro- a makroprvků a také těžkých kovů ve vzorcích byl stanoven atomovou absorpční spektrometrií po suchém zpopelnění podle SM SR EN 14082:2006. Atomový absorpční spektrofotometr AAS-1N byl použit pro sledování absorpčních spekter v rozsahu vlnových délek 190–360 nm, s jednou expoziční dobou 5 ms a rozprašovacími pulzy 1–2 sekundy pro stanovení K, Na, Ca, Mg, Fe, Mn, Cu a Zn. Cr, Ni, Cd a Pb byly stanoveny na atomovém absorpčním spektrofotometru Shimadzu A-7000 s elektrotermickým atomizérem GFA-7000A.

Akumulační nebo migrační koeficient (C) se vypočítá jako poměr koncentrace prvku v následné trofické úrovni k jeho koncentraci v předchozí úrovni¹⁹.

Výsledky a diskuse

Tato studie zdůrazňuje významné rozdíly v obsahu mikroprvků a makroprvků napříč různými složkami trofického řetězce, přičemž zdůrazňuje komplexní interakce a závislosti v rámci ekosystémů.

Mikroelementy hrají zásadní roli ve zdraví a fungování ekosystémů. Pochopení jejich distribuce a migrace trofickým řetězcem je zásadní pro hodnocení zdraví životního prostředí a dopadů na druhy, jako jsou včely. Hodnoty koncentrace základních mikroprvků ve studovaných vzorcích jsou uvedeny v tab. I. Železo vykazuje relativně vyšší koncentraci v půdě ($2,2 \pm 0,7$ mg kg⁻¹) ve srovnání s ostatními mikroprvky, ale významně se zvyšuje v květech medonosných rostlin a v pylových zrnech. Je známo, že železo, nejvíce studovaný mikroelement, je klíčové pro různé metabolické procesy rostlin, včetně fixace CO₂ a produkce biomasy, mitochondriálního dýchání, syntézy proteinů a fotosyntézy^{20–22}. Železo tedy vykazuje nejvyšší migraci z půdy do květů rostlin a z květů medonosných rostlin až do těla včely s koncentracemi $74,3 \pm 14,9$ mg kg⁻¹, resp. $126,3 \pm 24,1$ mg kg⁻¹, což ukazuje na významnou absorpci rostlinami. Jeho migrace do medu je však velmi nízká ($3,7 \pm 0,9$ mg kg⁻¹), což svědčí o omezeném přenosu do medu. Nejvyšší akumulace je v propolisu ($975,1 \pm 491,9$ mg kg⁻¹). Značná koncentrace železa v propolisu naznačuje jeho silné vychytávání a retenci; sám není součástí trofického řetězce, to je stavební materiál sbíraný včelami na tmelení hnízda. Vysokou migraci železa lze v tomto případě přičíst jeho zásadní roli v různých metabolických procesech a jeho efektivnímu využití nejen rostlinami, ale i včelami.

Dále je důležité poznamenat, že největší variabilitu v datech mají koncentrace železa v propolisu, které se v různých regionech a typech medu odchyľují od průměrné hodnoty za čtyři roky téměř o 50 %. Na základě těchto údajů lze usuzovat, že koncentrace železa v propolisu není konstantní hodnota, ale závisí spíše na lokálních faktorech.

Vzhledem k tomu, že sloučeniny mědi a zinku jsou často používány v zemědělství jako fungicidy a listová hnojiva, je zvláště zajímavé stanovení koncentrací těchto kovů ve studovaných objektech a jejich sekvenční migrace (i když akát a lípa určitě nejsou ošetřovány fungicidy ani listovými hnojivy). Bylo prokázáno, že zinek vykazuje minimální přítomnost v půdě, ale dramaticky se zvyšuje jeho koncentrace prostřednictvím trofického řetězce, zejména v těle včel ($63,6 \pm 6,0$ mg kg⁻¹) a propolisu ($114,6 \pm 16,6$ mg kg⁻¹) (tabulka I, řádek 2). Pozoruhodné je, že koncentrace zinku v květinách ($20,8 \pm 9,6$ mg kg⁻¹) byla mnohem nižší než letální koncentrace zinku v živých roztocích ($LC 50 = 66$ mg l⁻¹)²³. Značná akumulace v propolisu však naznačuje silný migrační potenciál zinku a významnou roli ve zdraví včel^{24–26}.

Bylo zjištěno, že měď, i když v menším množství ve srovnání se zinkem, také vykazuje pozoruhodnou akumulaci v těle včely ($11,4 \pm 3,4$ mg kg⁻¹) ve srovnání s jejím původním obsahem v půdě ($1,0 \pm 0,2$ mg kg⁻¹). Tento

Tabulka I

Průměrná koncentrace mikroprvků ve vzorcích (mg kg^{-1})

| Prvek | Půda | Květy medonosných rostlin | Pylová zrna | Včelí tělo | Propolis | Med |
|-------|-------------|---------------------------|--------------|----------------|-----------------|-------------|
| Mn | <0,7 | 21,85 ± 5,67 | 23,18 ± 9,15 | 28,0 ± 7,75 | 17,45 ± 5,68 | 1,57 ± 1,05 |
| Zn | <0,75 | 20,89 ± 9,61 | 37,22 ± 1,66 | 63,62 ± 6,06 | 114,63 ± 16,62 | 1,28 ± 0,31 |
| Cu | 1,0 ± 0,17 | 7,10 ± 0,55 | 7,55 ± 2,82 | 11,47 ± 3,42 | 3,79 ± 0,48 | 1,30 ± 0,08 |
| Fe | 2,20 ± 0,73 | 74,32 ± 14,89 | 46,49 ± 7,83 | 126,27 ± 24,13 | 975,14 ± 491,97 | 3,70 ± 0,91 |

trend ukazuje na biologickou dostupnost a mobilitu mědi v rámci ekosystému, i když v menší míře než zinek. Menší akumulaci mědi lze vysvětlit studiemi, ve kterých autoři provedli 24hodinové experimenty s krmením, aby určili preferenci krmení nebo vyhýbání se Cu, což prokázalo, že včely mají tendenci být odpuzovány vysokou koncentrací Cu v potravě²³.

Mangan vykazuje relativně nízkou koncentraci v půdě, ale vykazuje značnou akumulaci, zejména v tělech včel ($28,0 \pm 7,7 \text{ mg kg}^{-1}$) a pylových zrnech ($23,2 \pm 9,1 \text{ mg kg}^{-1}$), což ukazuje na významný příjem z květů medonosných rostlin ($21,8 \pm 5,7 \text{ mg kg}^{-1}$). Přenos z květů do pylu a poté do včelích těl zdůrazňuje pohyb manganu potravním řetězcem. To lze vysvětlit tím, že mangan je nezbytný pro včely v různých obdobích ontogeneze²⁷.

Pro lepší pochopení migračních procesů byly vyhodnoceny vztahy pro akumulaci chemických prvků u recipienta a dárcce v trofickém řetězci také pomocí akumulačního nebo migračního koeficientu (C), který byl vypočten

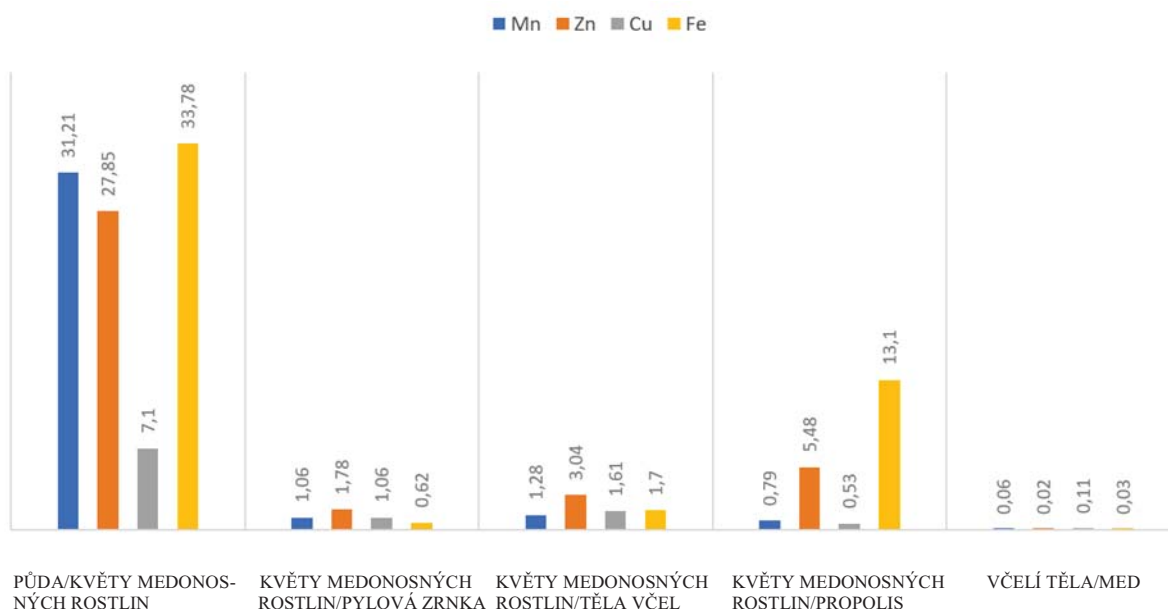
a výsledky shrnuty na obr. 1.

Je logické, že ve všech případech k migraci mikroprvků, zejména diskutovaných kovů, z těla včely do medu buď nedochází, nebo se vyskytuje ve velmi nízkých koncentracích.

Celkově kumulativní koeficienty ukazují účinnost migrace mikroprvků a bioakumulace ve včelách a jejich příbuzných produktech, přičemž nejvyšší úroveň akumulace vykazuje železo, následované zinkem, manganem a mědí.

Proces migrace makroprvků (Ca, Mg, Na, K, P) z půdy přes medonosné rostliny ke včelám a jejich produktům (med, pylová zrna, propolis, včelí tělo) lze popsat na základě údajů uvedených v tab. II.

Údaje o koncentracích vápníku, hořčíku, draslíku a fosfátu napříč různými složkami trofického řetězce odhalují významnou migraci těchto základních makroprvků. Základní koncentrace vápníku v půdě je tedy zaznamenána na $160,6 \pm 24,6 \text{ mg kg}^{-1}$. Relativně nízká koncentrace



Obr. 1. Diagram s migračními koeficienty mikroprvků v trofickém řetězci. Barevná verze obrázku je dostupná na webových stránkách časopisu Chemické listy.

Tabulka II
Průměrná koncentrace makroprvků ve vzorcích (mg kg⁻¹)

| Prvek | Půda | Květy medonosných rostlin | Pylová zrna | Včelí tělo | Propolis | Med |
|--|--------------|---------------------------------|------------------|------------------|-----------------|---------------|
| Ca ²⁺ | 160,6 ± 24,6 | 6604,1 ± 1608,8 | 1459,7 ± 164,5 | 875,2 ± 453,1 | 2528,4 ± 1122,8 | 64,0 ± 16,2 |
| Mg ²⁺ | 14,8 ± 1,5 | 2084,8 ± 830,4 | 626,0 ± 103,5 | 705,4 ± 73,6 | 300,6 ± 59,8 | 24,3 ± 8,4 |
| K ⁺ | 37,9 ± 8,4 | 17475,7 ± 3437,8 | 4343,7 ± 814,2 | 8736,7 ± 1428,3 | 1252,4 ± 172,8 | 662,7 ± 266,3 |
| Na ⁺ | 10,4 ± 6,1 | 38,1 ± 7,6 | 26,8 ± 2,2 | 461,1 ± 147,1 | 90,2 ± 5,1 | 22,6 ± 2,7 |
| (P ₂ O ₅) ³⁻ | 4,7 ± 2,0 | 10615,0 ± 689,6 | 10929,7 ± 2737,3 | 24250,9 ± 3883,2 | 1775,1 ± 192,2 | 175,9 ± 26,3 |

v půdě ve srovnání s následnými trofickými hladinami ukazuje, že vápník je rostlinami účinně absorbován. Květy medonosných rostlin vykazují dramatický nárůst koncentrace vápníku, dosahující 6604,1 ± 1608,8 mg kg⁻¹. Tento výrazný nárůst potvrzuje, že medonosné rostliny mají vysokou afinitu k vápníku, který je životně důležitý pro různé fyziologické procesy. Vápník hraje zásadní roli ve stabilitě buněčné stěny, transdukci signálu a aktivaci enzymů v rostlinách²⁰, což řídí jeho akumulaci v tak vysokých množstvích.

Široký rozsah hodnot koncentrace vápníku lze vysvětlit tím, že jsme analyzovali nejen květy různých medonosných rostlin, jako je slunečnice, akát, lípa, které mají přirozeně výrazně odlišné chemické složení, ale také vzorky z různých oblastí. Jižní oblasti představují stepní zóny s dosti suchým klimatem, severní oblasti jsou zalesněné a centrální zóna je příměstská. Z květů vápník migruje do pylových zrn, kde koncentrace klesá na 1459,7 ± 164,5 mg kg⁻¹. Koncentrace ve včelích tělech je naměřena na 875,2 ± 453,1 mg kg⁻¹. Tato hodnota odráží příjem vápníku v potravě prostřednictvím pylu a nektaru a jeho zásadní roli ve fyziologii včel. Vápník je kritický pro svalovou funkci, nervový přenos a tvorbu exoskeletu u včel²⁸. Bylo zjištěno, že jeho koncentrace je vyšší v propolisu (2528,4 ± 1122,8 mg kg⁻¹) ve srovnání s těly včel. Konečně med vykazuje nejnižší koncentraci vápníku mezi vzorky (64,0 ± 16,2 mg kg⁻¹). Tato nízká koncentrace naznačuje, že migrace vápníku z těl včel a pylu do medu je minimální.

Nicméně v půdě je koncentrace hořčíku také relativně nízká (14,8 ± 1,6 mg kg⁻¹), podobně jako vápník se významně zvyšuje v květech medonosných rostlin (2084,8 ± 830,4 mg kg⁻¹). Tento podstatný nárůst naznačuje, že hořčík je snadno přijímán rostlinami z půdy. Hořčík je jedním z nejhodnějších kationtů v živých buňkách²⁹ a klíčovým prvkem v procesu fotosyntézy. Koncentrace klesá v těle včely (705,4 ± 73,6 mg kg⁻¹) a v propolisu (301 ± 60 mg kg⁻¹). To ukazuje, že hořčík se účinně přenáší z půdy do včel a propolisu, ale med vykazuje mnohem nižší koncentraci (24,3 ± 8,4 mg kg⁻¹), což ukazuje na minimální přenos hořčíku ze včel do medu.

Draslík je důležitým makroelementem pro rostliny i živočichy a hraje klíčovou roli v různých fyziologických procesech. Koncentrace draslíku v půdě je 37,9 ± 8,4 mg kg⁻¹. Tato relativně nízká koncentrace podstupuje dramatický

nárůst v květech medonosných rostlin dosahující 17 475,7 ± 3 437,8 mg kg⁻¹. Tento významný příjem zdůrazňuje zásadní roli draslíku ve fyziologii rostlin, kde je rozhodující pro procesy, jako je osmoregulace, aktivace enzymů a fotosyntéza²⁰. Ve včelím těle se koncentrace draslíku zvyšuje na 8 736,7 ± 1 428,3 mg kg⁻¹. Tato významná akumulace podtrhuje důležitou roli draslíku ve fyziologii včel, včetně svalové funkce, přenosu nervových signálů a celkového buněčného metabolismu^{30,31}. Koncentrace draslíku v propolisu klesá na 1 252,4 ± 172,8 mg kg⁻¹. Propolis je komplexní směs rostlinných pryskyřic a včelího vosku a nižší koncentrace draslíku ve srovnání s tělem včely naznačuje selektivní začlenění nebo rozdílné využití draslíku v propolisu. Draslík nemusí být tak kritický ve složení propolisu, který slouží především jako konstrukční a ochranný materiál v úlu. Na rozdíl od dříve diskutovaných makro a mikroprvků je obsah draslíku v medu poměrně vysoký 662,7 ± 266,3 mg kg⁻¹. Hlavní podíl minerálních látek tedy pochází ze sloučenin draslíku, což potvrzují i další studie³².

Migrace fosfátů trofickým řetězcem z půdy do různých vzorků ukazuje významnou akumulaci, s výraznými variacemi v každé fázi. Údaje, které ukazují průměrné koncentrace fosforečnanů v různých vzorcích, jsou uvedeny v tab. II. Hladiny fosforečnanů drasticky stoupají od půdy ke květům medonosných rostlin, což ukazuje nárůst ze 4,7 mg kg⁻¹ v půdě na 10 615,0 mg kg⁻¹ v květech medonosných rostlin. Tento významný nárůst podtrhuje vysoký příjem fosfátů medonosnými rostlinami, podobně jako podstatný nárůst pozorovaný u draslíku, který vzrostl z 37,9 mg kg⁻¹ v půdě na 17 475,7 mg kg⁻¹ v květech medonosných rostlin. Od květů medonosných rostlin po pylová zrna vykazují koncentrace fosforečnanů mírný nárůst na 10 929,7 mg kg⁻¹. To naznačuje, že pylová zrna slouží jako koncentrovaný zásobník fosfátů.

K nejvýraznějšímu nárůstu koncentrace fosforečnanů dochází při přechodu z pylových zrn do těla včely a dosahuje 24 250,9 mg kg⁻¹. To ukazuje na schopnost včel intenzivně akumulovat a využívat fosfáty. Fosforečnaný jsou vzorem akumulace, která vrcholí ve včelím těle, podobně jako jiné makroprvky, jako je draslík a hořčík. Relativní retence ve včelím těle a minimální přenos do medu však ukazují na jedinečné migrační charakteristiky těchto makroprvků v trofickém řetězci, zdůrazňující jejich kritič-

kou roli ve fyziologii včel a selektivní regulaci včelami k udržení optimálních koncentrací v jejich produktech, neboť med je zdrojem energie a nikoli stavebním materiálem.

Migrace sodíku trofickým řetězcem, počínaje půdou přes medonosné rostliny, pylová zrna, včelí těla, med a nakonec propolis (který je přinesený z přírody do úlu, neprochází tělem včel), poskytuje zásadní pohled na jeho přenos a využití v rámci ekosystému. Základní koncentrace sodíku v půdě je zaznamenána na $10,4 \pm 6,1 \text{ mg kg}^{-1}$ (tab. II). Tato relativně nízká koncentrace naznačuje, že sodík je v půdě přítomen v minimálním množství, což je dáno specifickým minerálním složením půdy moldavské černozemi ve studovaných oblastech. Sodík, i když není hlavní živinou jako draslík nebo vápník, stále hraje zásadní roli ve fyziologii rostlin a zvířat. Podílí se na udržování osmotické rovnováhy a správné funkci buněk³³. V květech medonosných rostlin se koncentrace sodíku zvyšuje na $38,1 \pm 7,6 \text{ mg kg}^{-1}$. Toto zvýšení hladiny sodíku ukazuje, že rostliny absorbují sodík z půdy, i když méně efektivně ve srovnání s jinými makroprvky, jako je vápník nebo draslík. Sodík je důležitý pro určité druhy rostlin, zejména pro ty, které rostou ve slaném prostředí, kde může v některých fyziologických procesech nahradit draslík. U většiny medonosných rostlin je však příjem sodíku pravděpodobně regulován, aby se zabránilo toxicitě a udržela se buněčná homeostáza³⁴. Přestože koncentrace sodíku v pylových zrnech mírně klesá na $26,8 \pm 2,2 \text{ mg kg}^{-1}$, ve včelích tělech je pozorován významný nárůst koncentrace sodíku, který dosahuje $461,1 \pm 147,1 \text{ mg kg}^{-1}$. Tento výrazný nárůst ukazuje na význam sodíku ve fyziologii včel, kde je klíčový pro přenos nervových signálů, svalovou kontrakci a celkovou buněčnou homeostázu. Včely, stejně jako ostatní zvířata, vyžadují stabilní vnitřní prostředí a sodík hraje zásadní roli v udržování této rovnováhy. Značná akumulace ve včelách ilustruje, že včely aktivně přijímají sodík ze své stravy (pylu a nektaru), aby naplnily své fyziologické potřeby³⁵.

Vzhledem k nízké hladině sodíku v rostlinách se zdá, že sodík se primárně koncentruje v těle včel a jen minimálně se přenáší do medu. Tuto hypotézu dále podporují nízké koncentrace sodíku zjištěné v medu ($22,6 \pm 2,7 \text{ mg kg}^{-1}$). Minimální migrace sodíku z těl včel do medu ve zkoumaných vzorcích je v souladu s obecným pozorováním, že med slouží primárně jako zdroj energie spíše než jako význam-

ný nosič minerálních prvků. Omezený obsah sodíku v medu je v souladu s jinými studiemi, které identifikovaly nízké koncentrace minerálů v medu, což odráží jeho složení a selektivní zadržování určitých prvků včelami³².

Při diskusi o migraci makroprvků podél trofického řetězce z pohledu migračních faktorů lze vyvodit následující závěry. V procesu migrace dominují fosforečnaný a draslík, které vykazují silnou akumulaci v každé fázi trofického řetězce, od půdy po med, s migračními koeficienty v rozmezí 0,007–2122 a 0,07–437.

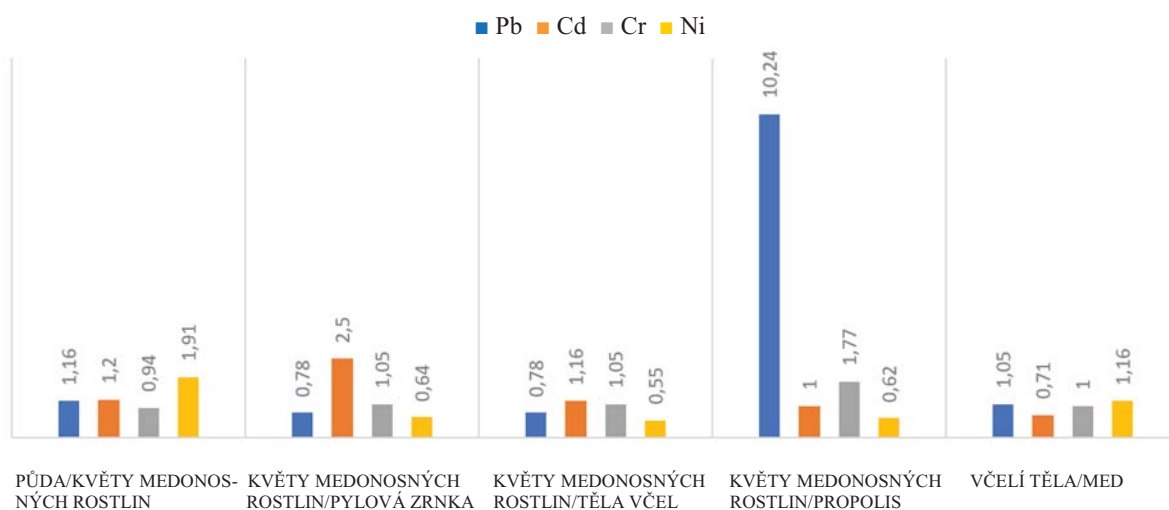
Hořčík a vápník jsou výraznější na dřívějších trofických úrovních, s migračními koeficienty 208 a 41,25 z půdy do květů medonosných rostlin, ale jejich význam klesá, jak se pohybují řetězcem, zejména při produkci medu, kde jejich koeficienty klesnou na 0,06 a 0,02. Sodík se vyznačuje jedinečným vzorem: jeho nízká počáteční absorpce rostlinami, s migračním koeficientem 4 z půdy do květů medonosných rostlin, kontrastuje s jeho selektivní a významnou akumulací ve včelách, kde koeficient stoupá na 11,5, i když se výrazně nepřenáší do konečných včelích produktů, jako je med, s koeficientem 0,04. Toto srovnání poukazuje na přizpůsobenou migraci a využití makroprvků na základě jejich fyziologických rolí, přičemž fosfáty a draslík jsou univerzálně důležité, zatímco sodík, vápník a hořčík plní v rámci trofického řetězce specializovanější funkce.

Údaje o migraci těžkých kovů trofickým řetězcem z půdy do různých produktů souvisejících s včelami jsou uvedeny v tab. III.

Olovo, vysoce toxický kov, je známé svou schopností způsobovat neurologické poškození, zejména u dětí, a je spojováno s kognitivními poruchami a kardiovaskulárními problémy u dospělých^{36,37}. Ve studovaných vzorcích byla koncentrace olova v půdě relativně nízká, $0,43 \text{ mg kg}^{-1}$ a také nebyla detekována v květech medonosných rostlin ($<0,5 \text{ mg kg}^{-1}$). To naznačuje, že rostliny v této oblasti díky selektivním absorpčním mechanismům (karbonátová půda) brání hromadění olova, což je pozitivní zjištění vzhledem k toxické povaze tohoto kovu. Olovo se však nachází jak v pylových zrnech, tak v tělech včel v koncentraci $0,39 \text{ mg kg}^{-1}$, což ukazuje na určitou úroveň bioakumulace při jeho přesunu z rostlin ke včelám. Navzdory tomu zůstává koncentrace olova v medu nízká, $0,41 \text{ mg kg}^{-1}$, což je srovnatelné s úrovní v půdě. Nejvýraznější akumulaci

Tabulka III
Průměrná koncentrace těžkých kovů ve vzorcích (mg kg^{-1})

| Prvek | Půda | Květy medonosných rostlin | Pylová zrna | Včelí tělo | Propolis | Med |
|-------|-----------------|---------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|
| Pb | $0,43 \pm 0,43$ | $<0,5 \pm 0,0$ | $0,39 \pm 0,11$ | $0,39 \pm 0,11$ | $5,12 \pm 2,38$ | $0,41 \pm 0,03$ |
| Cd | $0,05 \pm 0,01$ | $<0,06 \pm 0,0$ | $0,15 \pm 0,08$ | $0,07 \pm 0,01$ | $0,06 \pm 0,001$ | $0,05 \pm 0,03$ |
| Cr | $<1,5$ | $1,42 \pm 0,08$ | $<1,5$ | $<1,5$ | $2,52 \pm 0,58$ | $<1,5$ |
| Ni | $2,04 \pm 0,46$ | $3,90 \pm 1,72$ | $<2,5$ | $<2,15 \pm 0,35$ | $2,42 \pm 0,08$ | $<2,5$ |



Obr. 2. Diagram migračních koeficientů těžkých kovů v trofickém řetězci. Barevná verze obrázku je dostupná na webových stránkách časopisu Chemické listy.

olova pozorujeme v propolisu, kde koncentrace dosahuje $5,12 \text{ mg kg}^{-1}$. Původ olova může být i z prachu, jako pozůstatek užívání olovnatého benzínu.

Kadmium, další toxický těžký kov, je známé svými karcinogenními vlastnostmi a schopností způsobit poškození ledvin a demineralizaci kostí při dlouhodobé expozici^{37,38}. Ve studovaných vzorcích je koncentrace kadmia v půdě velmi nízká, $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$. Jeho přítomnost v květech medonosných rostlin je sotva detekovatelná ($<0,06 \text{ mg kg}^{-1}$), což naznačuje omezený příjem rostlinami. V pylových zrnech se však koncentrace kadmia zvyšuje na $0,15 \text{ mg kg}^{-1}$, což naznačuje určitou bioakumulaci při jeho přesunu z půdy do pylu. Je zajímavé, že tato koncentrace ve včelím těle mírně klesá na $0,07 \text{ mg kg}^{-1}$, což by mohlo znamenat, že včely mají mechanismy k regulaci nebo vylučování kadmia, aby se vyhnuly toxicitě. Propolis obsahuje kadmium v koncentraci $0,06 \text{ mg kg}^{-1}$, což odráží jeho hladinu v květech medonosných rostlin, zatímco v medu zůstává kadmium na původní půdní úrovni $0,05 \text{ mg kg}^{-1}$.

Chrom (Cr), i když je nezbytný ve stopových množstvích, se ve vyšších koncentracích stává toxickým. V této studii byly hladiny chromu v půdě pod detekčním limitem ($<1,5 \text{ mg kg}^{-1}$), což naznačuje nízkou výchozí přítomnost v životním prostředí. Navzdory tomu je chrom detekován v květech medonosných rostlin v koncentraci $1,42 \text{ mg kg}^{-1}$, což ukazuje na určitou absorpci z půdy. Nebyl však detekován v pylových zrnech, tělech včel nebo medu ($<1,5 \text{ mg kg}^{-1}$), což naznačuje minimální přenos mimo počáteční stadium rostliny. Zajímavé je, že nejvyšší koncentrace chromu byla zjištěna v propolisu, a to $2,52 \text{ mg kg}^{-1}$, což podporuje myšlenku, že propolis působí jako zásobárna potenciálně škodlivých kovů a brání jejich migraci do medu.

Nikl je stejně jako chrom nezbytný v malém množství, ale při kumulaci v těle může být toxický a může potenciálně způsobovat alergické reakce, plicní fibrózu a při dlouhodobé expozici zvýšené riziko rakoviny³⁹. Ve studovaných vzorcích je koncentrace niklu v půdě $2,04 \text{ mg kg}^{-1}$. Nikl vykazuje pozoruhodný nárůst v květech medonosných rostlin ($3,90 \text{ mg kg}^{-1}$), což odráží vyšší příjem rostlinami ve srovnání s jinými těžkými kovy. Nebyl však detekován v pylových zrnech ani v tělech včel ($<2,5 \text{ mg kg}^{-1}$, resp. $<2,15 \text{ mg kg}^{-1}$), což ukazuje na omezenou bioakumulaci v těchto stádiích. V propolisu je koncentrace niklu $2,42 \text{ mg kg}^{-1}$, což naznačuje určitou retenci, i když ne významně vyšší než v půdě. V medu je nikl pod detekčními limity ($<2,5 \text{ mg kg}^{-1}$).

Proces migrace olova přes trofický řetězec z půdy do květů medonosných rostlin vykazuje migrační koeficienty 1,16, přičemž nejvyšší koeficient pozorovaný u propolisu je 10,24 (obr. 2).

Kadmium se hromadí až do pylových zrn, s migračním koeficientem 2,5. Jak však postupuje řetězcem, koeficient klesá a dosahuje 0,71 v medu. Chrom a nikl vykazují nižší počáteční absorpci rostlinami, s migračními koeficienty z půdy do květů medonosných rostlin 0,94 a 1,91. U včelích těl jsou tyto hodnoty 1,05 a 0,55, v propolisu 1,77 a 0,62 a v medu 1 a 1,16.

Tato zjištění ukazují na důležitost porozumění selektivní migraci a retenci těžkých kovů v trofickém řetězci. Nízké koncentrace těchto kovů v medu ukazují na účinné bariéry proti jejich přenosu, což je klíčové pro zachování bezpečnosti medu jako konzumního produktu. Studie byla provedena v ekologicky příznivé oblasti Moldavska, která pravděpodobně přispívá k nízkým výchozím koncentracím těžkých kovů v životním prostředí. I v takových regionech je však nezbytné sledovat migraci těchto kovů, protože při

akumulaci ve vyšších koncentracích představují značná zdravotní rizika.

Závěry

V této studii jsou prezentovány výsledky migrace mikroprvků, makroprvků a těžkých kovů trofickým řetězcem z půdy do včelích produktů napříč různými klimatickými zónami Moldavské republiky během čtyřletého období. Mangan a měď vykazovaly mírnou migraci přes trofický řetězec, přičemž koncentrace manganu se zvýšila z $<0,7 \text{ mg kg}^{-1}$ v půdě na $28,0 \text{ mg kg}^{-1}$ u včel a $17,4 \text{ mg kg}^{-1}$ v propolisu, zatímco měď vykazovala nižší akumulaci, stoupající z $1,0 \text{ mg kg}^{-1}$ v půdě na $11,4 \text{ mg kg}^{-1}$ u včel a $3,7 \text{ mg kg}^{-1}$ v propolisu. Zinek a železo vykazovaly silnou bioakumulaci v celém trofickém řetězci. Koncentrace zinku vzrostly z $<0,7 \text{ mg kg}^{-1}$ v půdě na $63,6 \text{ mg kg}^{-1}$ u včel a $114,6 \text{ mg kg}^{-1}$ v propolisu, s minimální přítomností v medu ($1,2 \text{ mg kg}^{-1}$). Železo vykazovalo ještě vyšší migraci, vzrostlo z $2,2 \text{ mg kg}^{-1}$ v půdě na $126,2 \text{ mg kg}^{-1}$ u včel a dosáhlo $975,1 \text{ mg kg}^{-1}$ v propolisu, zatímco jeho přenos do medu zůstal nízký ($3,7 \text{ mg kg}^{-1}$). Migrace makroprvků trofickým řetězcem vykazovala významné rozdíly. Vápník vykazoval účinný příjem z půdy ($160,6 \text{ mg kg}^{-1}$) do květů medonosných rostlin ($6\ 604,10 \text{ mg kg}^{-1}$), ale jeho koncentrace se podstatně snížila v pylu ($1\ 459,7 \text{ mg kg}^{-1}$) a včelích tělech ($875,2 \text{ mg kg}^{-1}$), s minimálním přenosem do medu ($64,0 \text{ mg kg}^{-1}$). Draslík vykazoval nejvyšší akumulaci ve včelách, vzrostl z $37,9 \text{ mg kg}^{-1}$ v půdě na $8\ 736,7 \text{ mg kg}^{-1}$ ve včelích tělech, s mírnou migrací do medu ($662,7 \text{ mg kg}^{-1}$). Hořčík sledoval podobný vzorec, zatímco sodík, navzdory jeho nízké koncentraci v půdě ($10,4 \text{ mg kg}^{-1}$), dosáhl vrcholu na $461,17 \text{ mg kg}^{-1}$ ve včelích tělech, ale zůstal nízký v medu ($22,6 \text{ mg kg}^{-1}$). Fosforečnany vykazovaly silnou migraci přes řetězec, s nejvyšší akumulací ve včelích tělech ($24\ 250,9 \text{ mg kg}^{-1}$), avšak omezený přenos do medu ($175,9 \text{ mg kg}^{-1}$). Těžké kovy vykazovaly minimální migraci trofickým řetězcem, přičemž nejvyšší koncentrace olova a chromu byly pozorovány v propolisu ($5,1 \text{ mg kg}^{-1}$ a $2,5 \text{ mg kg}^{-1}$, v tomto pořadí), přičemž kadmium dosáhlo maxima v pylových zrncích ($0,15 \text{ mg kg}^{-1}$) a nikl vykazoval střední příjem v květech medonosných rostlin ($3,90 \text{ mg kg}^{-1}$).

Tato studie odhalila významné variace ve vzorcích migrace mikroprvků, makroprvků a těžkých kovů přes trofický řetězec, s pozoruhodnou akumulací ve včelích tělech a propolisu, zatímco jejich přenos do medu zůstal omezený.

LITERATURA

1. Tunca R. I., OZGUL O., Yabanli M., Sener I.: *Fresenius Environ. Bull.* 27, 9812 (2018).
2. Das S., Sultana K. W., Ndhala A. R., Mondal M., Chandra I.: *Environ. Health Insights* 2023, 17.
3. Ashraf M. W., Akram S.: *Fresenius Environ. Bull.* 17, 877 (2008).
4. Ligor M., Kowalkowski T., Buszewski B.: *Molecules* 27, 5474 (2022).
5. EMEP/CCC-Report 4/2013. *Heavy metals and POP measurements, 2011*. Norwegian Institute for Air Research PO Box 100, NO-2027, Kjeller, Norway, 2013.
6. Кодесь Л. Г., Бычкова Н. В.: *Пчеловодство* 2010, 53.
7. Tejada-Purizaca T. R., a 10 spoluautorů: *Foods* 13, 762 (2024).
8. Eremia N.: *Apicultura, Ediția a II*. Tipografia „Print-Caro”, Chișinău 2020.
9. Lee J. G., Hwang J. Y., Lee H. E., Kim T. H., Choi J. D., Gang G. J.: *Appl. Biol. Chem.* 62, 64 (2019).
10. Красочко П., Еремия Н.: *Технология продуктов пчеловодства и их применение. Учебник для вузов (Technology of beekeeping products and their application. Textbook for Universities)*. Лань, St. Petersburg 2022.
11. Eremia N., Coșelea O., Sucman N., Balan G., Luțașcu L., Mardari T., Modvala S., Macaev F.: *Sylwan* 63, 207 (2023).
12. Пичушкин И. С., Мордвинова Е. И.: *Пчеловодство* 2005, 16.
13. Angon P. B., Islam M. S., Kc S., Das A., Anjum N., Poudel A., Suchi S. A.: *Heliyon* 26, e28357 (2024).
14. Русакова Т. М., Репникова Л. В., Мартынова В. М.: *Пчеловодство* 2001, 52.
15. Пашаян С. А.: *Пчеловодство* 2005, 10.
16. Ibrahim M., Vildana A., Stela J., Emdzad G., Dilajla J., Damirseulja M.: *Pol. J. Environ. Stud.* 2011, 719.
17. Tesfaye B., Begna D., Eshetu M.: *Int. J. Agric. Sci. Food Technol.* 2, 021 (2016).
18. Sharma P. a 9 spoluautorů: *PLoS One* 7, e47877 (2012).
19. Chaplygin V. a 10 spoluautorů: *Eurasian J. Soil Sci.* 9, 165 (2020).
20. Houmani H., Corpas F. J.: *Plant Physiol. Biochem.* 206, 108313 (2024).
21. Riaz N., Guerinot M. L.: *J. Exp. Bot.* 72, 2045 (2021).
22. Zhang X., Zhang D., Sun W., Wang T.: *Int. J. Mol. Sci.* 20, 2424 (2019).
23. Glavan G., Benko G., Božič J.: *J. Econ. Entomol.* 117, 1485 (2024).
24. Navarro J. A., Schneuwly S.: *Front. Genet.* 8, 223 (2017).
25. Cardoso-Jaime V., Broderick N. A., Mayamal Maldonado K.: *Curr. Opin. Insect Sci.* 52, 100924 (2022).
26. Camilli M. P., Kadri S. M., Alvarez M. V. N., Ribolla P. E. M., Orsi R. O.: *BMC Genomics* 23, 282 (2022).
27. Kovalskyi Y., Kovalska L., Golovach P., Fedak V., Druzhibiak A.: *Sci. Messenger LNU Vet. Med. Biotechnol., Ser. Agric. Sci.* 22, 74 (2020).
28. Collet C., Charreton M., Szabo L., Takacs M., Csirnoch L., Szentesi P.: *Sci. Rep.* 11, 16731 (2021).
29. Kobayashi N. I., Tanoi K.: *Int. J. Mol. Sci.* 16, 23076 (2015).

30. Fellows C. J., Simone-Finstrom M., Anderson T. D., Swale D. R.: *Virol. J.* 20, 134 (2023).
31. Dow J. A. T.: *Curr. Opin. Insect Sci.* 23, 43 (2017).
32. Da Silva P. M., Gauche C., Gonzaga L. V., Costa A. C. O., Fett R.: *Food Chem.* 196, 309 (2016).
33. Flowers T. J., Colmer T. D.: *Ann. Bot. (Oxford, U. K.)* 115, 327 (2015).
34. Shabala S.: *Ann. Bot. (Oxford, U. K.)* 112, 1209 (2013).
35. Aronstein K. A., Murray K. D.: *J. Invertebr. Pathol.* 103, S20 (2010).
36. Focus E., Rwiza M. J., Mohammed N. K., Banzi F. P.: *J. Environ. Public Health* 2021, 9976048.
37. Bora J., Kumari M., Panda I., Gupta S., Priya S., Mondal S., Malik S., Lata S., v knize: *Nanotechnology Applications and Innovations for Improved Soil Health* (V. Rajput Ed.) str. 254. IGI Global, Hershey 2024.
38. Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C., Esche V., Brandenburg P., Reich A., Groneberg D. A.: *J. Occup. Med. Toxicol.* 1, 22 (2006).
39. Sunderman F. W.: *Ann. Clin. Lab. Sci.* 31, 3 (2001).

N. G. Eremia^a, O. Coșeleva^a, V. Jereghi^a, N. Sucman^b, T. Mardari^a, I. Cataraga^a, and F. Z. Macaev^b (^a *Department of the Animal Resources and Food Safety, Technical University of Moldova, Chisinau, Moldova*, ^b *Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry, Moldova State University, Chisinau, Moldova*): **Migration of Micro-, Macroelements and Heavy Metals in the Trophic Chain of Bees**

This study investigates the migration of microelements (iron, zinc, copper, manganese), macroelements (calcium, potassium, magnesium, sodium, phosphates) and heavy metals (cadmium, lead, nickel, chromium) through the trophic chain from soil to honey plants, bees, and their products (honey, propolis) across various soil-climatic zones of the Republic of Moldova over 2020–2023, employing standardized analytical methods. The findings highlight selective migration and bioaccumulation patterns, which are crucial for understanding element distribution in ecosystems.

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

Keywords: micro-, macro-elements, heavy metals, soil, honey plant flowers, honey, pollen, propolis, bees



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.

MOŽNOSTI VYUŽITÍ MODELU VIRTUÁLNÍHO ZDROJE PRO ZPŘESNĚNÍ PREDIKCE DOSAHU ZRAŇUJÍCÍCH ÚČINKŮ PŘI MASÍVNÍCH ÚNICÍCH TOXICKÝCH PLYNŮ

JAKUB MAREK^{a,b}, PETR A. SKŘEHOT^{b,c}, ZDENĚK HON^a a SLAVOMÍRA VARGOVÁ^d

^a Fakulta biomedicínského inženýrství, České vysoké učení technické v Praze, nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno, ^b Znalecký ústav bezpečnosti a ochrany zdraví, z.ú., Ostrovského 3, 150 00 Praha 5, ^c Vysoká škola chemicko-technologická, Oddělení bezpečnosti a prevence rizik, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^d Fakulta logistiky a krizového řízení, Univerzita Tomáše Bati ve Zlíně, Studentské nám. 1532, 686 01 Uherské Hradiště, Česká republika
skrehot@zuboz.cz

Došlo 19.8.24, přijato 9.9.24.

K masívním únikům toxických látek dochází nejen při haváriích spojených s provozem průmyslových podniků, ale rovněž v rámci jejich přepravy dopravními prostředky. Tyto události představují vážnou hrozbu jak pro lidi, tak i pro životní prostředí. Zvláště nebezpečné jsou pak situace, kdy po úniku dané látky vznikají oblaky těžkého plynu. Ty se šíří velmi rychle, přičemž mají tendenci relativně dlouho setrvávat při zemském povrchu a zatékat do nejrůznějších prohlubní. Za několik minut tak může toxický plyn zasáhnout rozsáhlé území, jak to ostatně potvrzují i závěry z provedených terénních testů projektu Jack Rabbit. Poznatky o chování těžkého plynu, jakož i znalost dějů ovlivňujících jeho rozptyl v reálných podmínkách, tak poskytují důležité informace potřebné pro efektivní zvládnutí vzniklé havárie. Klíčovým údajem je přitom dosah zraňujících účinků dané nebezpečné látky, který lze získat simulací předpokládané havarijní situace za využití modelovacích software (např. ALOHA). Zásadním nedostatkem tohoto přístupu ale je, že software obvykle generuje nadhodnocené výsledky. To, že nebezpečné koncentrace v reálném prostředí nedosahují do takových vzdáleností od zdroje úniku, opakovaně prokázaly proběhlé havárie. Důvodem této diskrepance je, že používané počítačové programy neumožňují s dostatečnou přesností modelovat všechny současně probíhající fyzikálně-chemické děje, které se při rozptylu oblaků těžkého plynu uplatňují. Tento úkol je komplikovaný a s potřebnou přesností lze řešit vždy jen jeho dílčí část. Pro potřeby havarijního plánování ale tyto nepřesnosti představují poměrně zásadní omezení. Jednou z možností, jak se vypořádat s tímto problémem, je využití modelu virtuálního zdroje (někdy nazývaného též virtuální bod). Ten se s úspěchem využívá v různých oblastech, kde je potřeba zjednodušit jinak náročné fyzikální modelování časové a prostorové distribuce hmoty emitované z plošného nebo objemového zdroje. Hlavní ideou virtuálního zdroje je, že skutečný primární zdroj emise je aproximován na zdroj imaginární, který je lokalizován na jiném místě, ale působí a navenek se projevuje stejně, jako by se jednalo o reálný zdroj úniku. Klíčovým úkolem tohoto řešení je stanovení parametrů tohoto zdroje, protože pouze tak lze při následné simulaci uvažovaného havarijního scénáře získat výsledky s podstatně vyšší spolehlivostí.

Klíčová slova: těžký plyn, nebezpečné chemické látky, masivní únik, virtuální zdroj, havarijní plánování

Obsah

1. Úvod
2. Dynamika masívního úniku
3. Úskalí modelování rozptylu těžkého plynu
4. Model virtuálního zdroje
5. Aplikace modelu virtuálního zdroje pro havarijní plánování
 - 5.1. Základní východiska
 - 5.2. Lokalizace virtuálního zdroje
 - 5.3. Stanovení emisní síly virtuálního zdroje
 - 5.4. Stanovení parametrů virtuálního zdroje pomocí iterace
 - 5.5. Simulace úniku nebezpečné látky z virtuálního zdroje
6. Závěr

1. Úvod

V průmyslu se lze setkávat s celou řadou nebezpečných plyných látek, které při svém úniku do atmosféry vytvářejí oblaky těžkých plynů. Jedná se o látky, které mají vyšší molární hmotnost než vzduch ($28,96 \text{ g mol}^{-1}$), resp. se nachází ve stavu, kdy mají oproti vzduchu významně vyšší hustotu ($1,29 \text{ kg m}^{-3}$). Jedná se například o fluor, chlor, chlorovodík, ozon, fosgen nebo oxid uhličitý, resp. o plyny skladované pod vysokým tlakem nebo v kryogenním stavu, jakými jsou kupříkladu fluorovodík, amoniak, kyslík, dusík atd. Havarijní situace, při kterých dochází k rychlému úniku velkého množství nebezpečných chemických látek (v řádech desítek tun) z technologických nebo přepravních zařízení jsou označovány jako masívní úniky. Tyto situace mohou mít pro

společnost katastrofální následky¹, neboť jsou spojeny s bezprostředním a závažným ohrožením životů osob nacházejících se v zóně možného dosahu zraňujících koncentrací unikající nebezpečné chemické látky². Emise mohou v principu nastávat buď při jednorázovém úniku veškerého skladovaného množství dané látky (cca do 1 minuty), nebo při kontinuálním, pozvolném úniku (cca do 10 minut)¹⁰. Jak je známo, k masívním únikům toxických plynů v minulosti již mnohokrát došlo. Za zmínku stojí zejména havárie v Bhópálu (methylisokyanát, 1984), Hendersonu (chlor, 1991), Riverview (methanthiol, 2001), Graniteville (chlor, 2005), Šanghaj (amoniak, 2013), Al Durra/Aquaba (chlor, 2022) atd., jakož i vojenské použití chloru a yperitu v 1. světové válce. K masívním únikům může taktéž docházet při poruchách kompresorových stanic či tranzitních plynovodů.

2. Dynamika masívního úniku

Jelikož masívní úniky toxických látek představují pro společnost stále větší hrozbu, byly opakovaně studovány za účelem získání empirických zkušeností a zdokonalení používaných modelovacích nástrojů. Nejrobustnější vý-

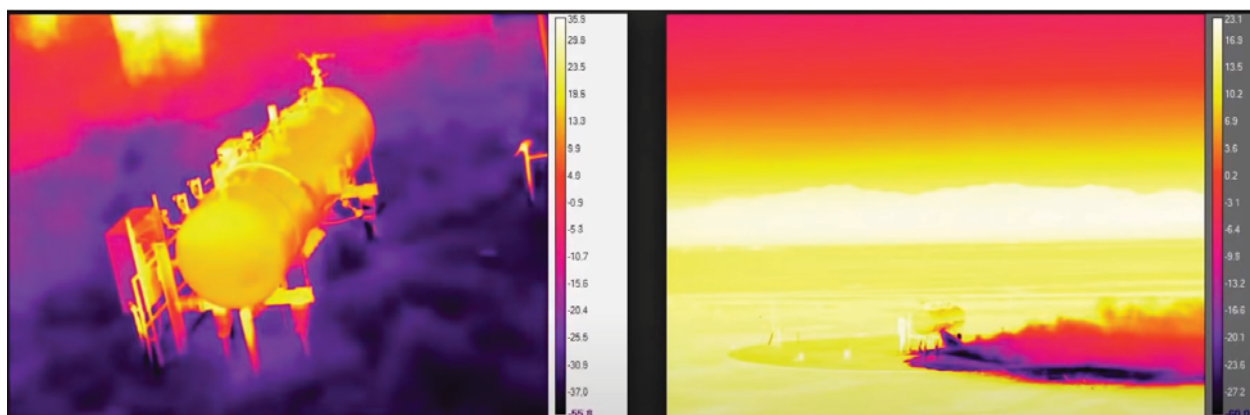


Obr. 1. Okamžik zahájení masívního úniku chloru ze zásobníku (cca 0,5 sekundy od zahájení úniku)⁸

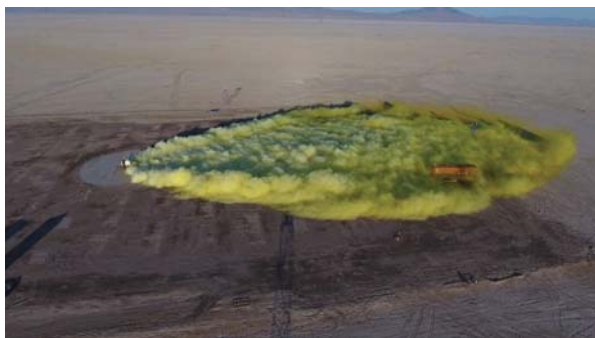
zkum byl realizován v USA v rámci projektu Jack Rabbit, který zahrnoval dvě etapy. Projekt financovalo americké ministerstvo vnitřní bezpečnosti, přičemž vlastní experimenty byly provedeny ve výcvikovém prostoru americké armády v Dugway Proving Ground v Utahu. Během deseti terénních experimentů provedených v dubnu a květnu 2010 byl simulován únik 1 až 2 tuny zkapalněného chloru, resp. plynného bezvodého amoniaku. V navazující druhé etapě byla pozornost soustředěna už jen na chlor. Od srpna 2015 do září 2016 bylo provedeno celkem devět terénních testů, při nichž bylo uvolněno 5 až 20 tun zkapalněného chloru ze stacionárního cylindrického zásobníku umístěného asi 1 m nad povrchem (viz obr. 1). Experimenty pak byly uzavřeny únikem 20 tun chloru z automobilové cisterny³.

Z publikovaných dat a videozáznamů (např.^{3,4,8,9,11}) lze vyvodit níže uvedený chronologický popis událostí a jevů, k nimž při takto velkých únicích dochází:

- 1) Po vzniku velké ruptury v plášti zásobníku nastává dvoufázový únik kapalného chloru. Při masívním úniku nevzniká pod zásobníkem kaluž kapalného chloru, neboť proud unikajícího chloru se tříští o hranu únikového otvoru, což vytváří aerosol. Výsledkem je hustý kompaktní oblak chloru tvořený směsí kapiček a nasycených par (viz obr. 1). Asi 35 % emitovaného kapalného aerosolu okamžitě vypřehá a následně se vypaří⁴.
- 2) Vzniklý oblak má výrazně nižší teplotu než původní kapalná fáze, resp. než teplota okolního vzduchu (viz obr. 2). Oblak má vyšší hustotu než okolní vzduch, takže setrvává při zemském povrchu. Příčinou tohoto jevu je mžikový odpar, kdy dochází k velmi rychlému fázovému přechodu z kapalně do plynné.
- 3) Působením turbulence vzniklé v důsledku rychlého pohybu oblaku a jeho tření o zemský povrch oblak divoce víří a má viditelně ohraničený kupovitý vzhled. Jeho pohyb (resp. kontinuální tok) se uskutečňuje podél zemského povrchu (viz obr. 3), neboť oblak je stále velice hustý.
- 4) Oblak se velmi rychle roztéká do okolního prostoru (obr. 4). Rychlost pohybu je determinována rychlostí



Obr. 2. Masívní únik chloru ze zásobníku – záznam z termokamery⁸ (údaje jsou uvedeny ve stupních Fahrenheita, °F)



Obr. 3. Vzhled oblaku chloru během fáze tečení ve volném prostoru (15 sekund od zahájení úniku)⁹



Obr. 4. Rozšiřování oblaku chloru do prostoru (1 sekunda od zahájení úniku)⁸

dotace nové látky do oblaku, tj. množstvím unikajícího kapalného chloru ze zásobníku, a rychlostí větru. V urbanizovaném prostředí se oblač velmi rychle šíří také mezi blízkými terénními překážkami, které obtéká nebo i přetéká (viz obr. 5). V řádu jednotek vteřin se oblač rozlije do vzdálenosti desítek metrů od epicentra úniku.

- 5) Se vzrůstající vzdáleností od místa úniku se stále více uplatňují odporové a vazké síly, což vede k výraznému zpomalení rychlosti pohybu čela oblaku. Oblak postupně ztrácí původní kupovitý tvar, homogenizuje se a vizuálně připomíná mlžný závoj (obr. 6). Při této fázi rozptylu se dominantně uplatňuje turbulentní míchání, způsobené obtékáním oblaku okolo terénních překážek, a molekulární difuze. Za stabilních povětrnostních podmínek (tj. přízemní inverze a bezvětří) pak může ojediněle docházet také ke stratifikaci oblaku, tedy k jeho rozdělení na dvě nebo více horizontálně orientovaných vrstev obsahujících plynný chlor o různé hustotě (obr. 7).
- 6) Během poslední fáze se oblač postupně naředí vzduchem a stává se vizuálně nedetekovatelným. Při snížení koncentrace látky pod 10 000 ppm pak rozptyl přechází do pasivní fáze¹³ a *de facto* skončí úplným splynutím oblaku s okolní atmosférou. Withers a Lees⁵ uvádí, že tato fáze může nastat již ve velmi

krátké vzdálenosti od místa úniku. Tyto závěry do značné míry potvrdily také terénní testy Jack Rabbit II provedené v roce 2015, kdy se ukázalo, že koncentrace chloru se vzdáleností klesaly rychleji než bylo predikováno na základě počítačového modelování⁶. To, jak rychle přejde těžký plyn do pasivní fáze rozptylu, závisí jak na celkovém uniklém množství, tak především na povětrnostních podmínkách⁷.

3. Úskalí modelování rozptylu těžkého plynu

Typickou vlastností těžkých plynů je, že se v prvních fázích svého rozptylu chovají jako kapaliny^{3,10}. Jedná se o důsledek tří efektů – vysoké molární hmotnosti unikající látky, její nízké teploty a vysoké koncentrace malých kapiček aerosolu⁴. Vznikají tak velmi husté oblaky aerosolu, které v případě chloru mohou mít efektivní počáteční hustotu až 20krát vyšší než okolní vzduch¹¹. Oblak je tak zpočátku velmi kompaktní a snaží se zaujmout stabilní polohu při zemském povrchu. Pokud tomu nebrání výrazné terénní překážky, ihned se po dosažení zemského povrchu začne roztékat rovnoměrně do všech stran, přičemž směrem k okrajům se jeho vertikální rozměr zvětšuje¹². Dynamika roztékání oblaku je závislá na tom, zda oblač vznikl po jednorázovém úniku nebo po úniku kontinuálním



Obr. 5. Oblak obtéká blízké překážky (18 sekund od zahájení úniku)⁸



Obr. 6. Naředění oblaku vzduchem a jeho postupná homogenizace (60 sekund od zahájení úniku)⁸

Obr. 7. Stratifikace oblaku (10 minut od zahájení úniku)¹⁰

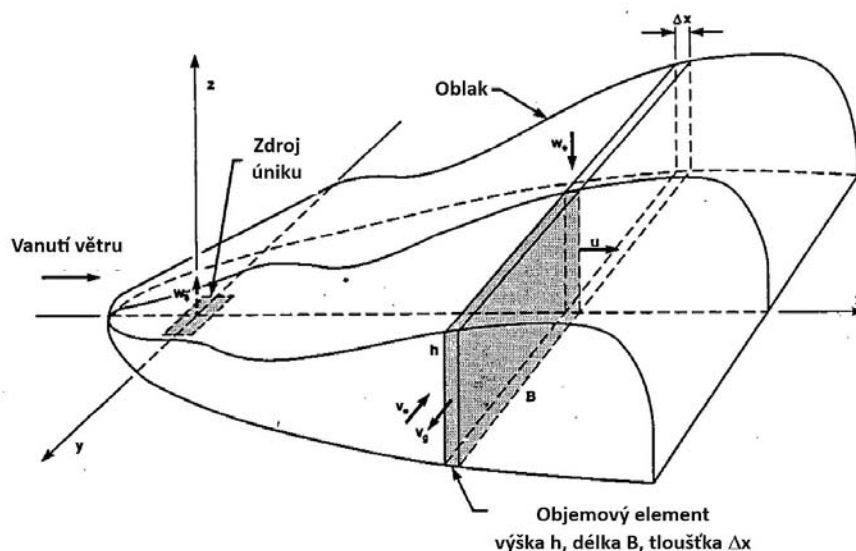
(trvajícím řádově desítky minut), případně i na orientaci výtokového otvoru. Při kontinuálním úniku pak záleží též na celkové dotaci látky za jednotku času, tj. na hmotnostní rychlosti úniku ze zdroje (kg min^{-1})^{13–15}. Jednotlivé fáze rozptylu byly podrobněji popsány v předchozí práci autorů¹⁶, a proto se jim zde nebudeme dále věnovat.

S ohledem na výše uvedené charakteristiky těžkého plynu a jeho chování po úniku ze zdroje se při modelování jeho rozptylu v atmosféře standardně postupuje tak, že se celý proces rozdělí na dva samostatné úkoly – na modelování v blízkém poli a na modelování ve vzdáleném poli. Obě pole na sebe navazují, avšak hranice mezi nimi není pevná. Za klíčový předěl lze v principu označit vzdálenost, kdy čelo oblaku začne přecházet z fáze tečení do pozitivně vztlakové fáze. V každém z těchto polí oblaku dominují jiné fyzikálně-chemické procesy. V bezprostřední blízkosti zdroje úniku se v důsledku vyšší hustoty unikajícího plynu (oproti hustotě okolního vzduchu) neuplatňují vztahové síly, ale prakticky jen síla gravitační¹³. Slo-

žitá dynamika úniku a souvisejících fyzikálně-chemických dějů fakticky neumožňuje exaktní matematický popis procesů probíhajících v tomto oblaku, zvláště pak uplatňuje-li se šampusový efekt¹⁷. Používané modely se tak snaží jen o určitou aproximaci, což pochopitelně determinuje celkovou kvalitu výsledků simulačního výpočtu. Ten se provádí pomocí počítačových programů, neboť metoda tužka-papír by byla v tomto případě jen sotva možná.

Stávající počítačové programy pro výpočet šíření těžkého plynu v blízkém poli využívají modely verifikované podle základního box modelu vyvinutého na konci 80. let minulého století v Lawrence Livermore National Laboratory¹⁹ (viz obr. 8). Tento model je založen na předpokladu, že unikající látka se zcela a okamžitě mísí se vzduchem dostupným pro ředění, a tedy že koncentrace látky uvnitř „boxu“ je všude konstantní¹⁸. Už tento předpoklad je ale na hony vzdálený realitě, neboť distribuce hmoty uvnitř oblaku není homogenní. Dále box model předpokládá, že rozptyl disperze se uskutečňuje nad vodorovným povrchem bez jakýchkoli překážek a současně v laminárním poli proudění vzduchu. V praxi se však setkáváme především s kontinuálními úniky nebezpečných látek, k nimž dochází v členitém terénu a za povětrnostních podmínek notně vzdáleným ideálním.

V box modelu jsou určujícími silami, které mají podstatný vliv na rozptyl oblaku, pouze gravitace a vnitřní promíchávání. Rozšiřování oblaku v prostoru je po celou dobu simulovaného rozptylu rovnoměrné ve všech směrech a proudění uvnitř oblaku není vyvolané větrem vstupujícím do oblaku zvenčí, nýbrž pouze účinkem vnitřních sil, zejména účinkem teplotního gradientu a molekulární difuze. S přihlédnutím k obr. 1 až 5 je zřejmé, že tento model představuje jen velmi hrubý a značně zjednodušující popis.

Obr. 8. Grafické vyobrazení principu box modelu¹⁹

Některé softwarové nástroje využívající box model se proto snaží zohlednit také některé další děje. Například efekty nastávající při skupenských přeměnách, resp. fázových přechodech prvního řádu. Prakticky okamžitě po úniku kapalné fáze ze zdroje totiž dochází k její expanzi do volného prostoru, čímž vznikají aerosolové částice (kapičky) dané látky, které se rychle vypařují a část hmoty tak přechází do plynného skupenství⁴. Podle poznatků z terénních experimentů ale rovnováha mezi kapalným (kapičky aerosolu) a plynným skupenstvím uvnitř oblaku nastává až během závěrečné fáze tečení oblaku těžkého plynu. Navíc, jelikož je dotace látky do šířícího se oblaku postupný dynamický proces, rozptyl samotný neprobíhá v diskretních krocích charakterizovaných jednotlivými vertikálními vrstvami (označenými na obr. 8 jako Δx), jak to předpokládá právě box model. Také vliv turbulence způsobené větrem není v tomto modelu dostatečně zohledněn, neboť se jedná o proces vyznačující se značnou nahodilostí, kterou nelze matematicky seriózně popsat. Díky všem těmto omezením box model predikuje na hranici oblasti blízkého pole poměrně vysoké (nereálné) koncentrace dané látky²¹. Snaha o vyřešení těchto nedostatků pomocí zpřesňujících algoritmů ale do výsledného výpočtu leckdy vnáší jen další chybu²⁰.

V oblasti vzdáleného pole (tj. cca dále jak 100 metrů od zdroje úniku) softwarové nástroje již dosahují kvalitativně lepších výsledků. Ve výpočtu totiž automaticky přecházejí na Gaussovské modely, které popisují pasivní rozptyl látek v atmosféře. Tyto modely umožňují dosahy koncentrací počítat prakticky až do nekonečné vzdálenosti od zdroje, neboť Gaussovský model je funkce hmoty a prostoru. Čistě matematicky vzato tak hodnota koncentrace dané látky je nulová až v nekonečnu. Ani Gaussovské modely si ale nedokáží dobře poradit s vlivem turbulence, ani s terénními překážkami, které se na ředění oblaku významně podílejí. A čím je oblak více naředen vzduchem, tím dříve nastává pozitivně vzlínavá fáze (tj. vznos), a dále již na něj nepůsobí překážky na zemském povrchu, které rozptyl obvykle brzdí. To je také hlavní důvod, proč Gaussovské modely též poskytují nepřesné a nadhodnocené výsledky, jak to ostatně potvrdily provedené terénní testy i zkušenosti z proběhlých havárií^{11,13}.

4. Model virtuálního zdroje

Některé z výše uvedených úskalí lze vcelku spolehlivě vyřešit použitím tzv. modelu virtuálního zdroje (někdy nazývaného též virtuální bod). Tento model představuje speciální postup pro zjednodušení jinak náročného fyzikálního modelování časové a prostorové distribuce hmoty nebo energie emitované z plošného nebo objemového zdroje, aniž by došlo k výraznějšímu zkruslení výsledku výpočtu. Americký institut chemických inženýrů (AIChE) uvádí, že se jedná o posun zdroje emise plynu nebo páry v prostoru tak, aby při použití Gaussovského rozptylového modelu byla emise z virtuálního zdroje stejná, jako v případě skutečného zdroje úniku²². Ústřední myšlenkou

tedy je, že virtuální zdroj, který simuluje skutečný reálný zdroj emise, se nachází mimo zájmový prostor (odtud tedy název „virtuální“)²³. Virtuální zdroj tedy představuje imaginární zdroj emise, který sice fyzicky neexistuje, ale působí, fyzikálně se chová a navenek se projevuje stejně, jako by se o reálný zdroj jednalo.

Metody založené na virtuálních zdrojích se typicky využívají k přiblížení řešení vlnového záření a problémů rozptylu řízených Helmholtzovou rovnicí²³. Tento přístup ale našel uplatnění i v řadě jiných oblastí. Jako příklad lze uvést modelování šíření seismického vlnění při zemětřesení²⁴, šíření zvuku emitovaného různými zdroji současně ve vymezeném prostoru²⁵, šíření kouřových vlecůk při požárech uvnitř tunelů²⁶, nebo také šíření pachových látek emitovaných z objektů stájového chovu hospodářských zvířat²⁷. Pro účely modelování šíření plynů při chemické havárii nicméně tento model doposud nebyl použit, navzdory tomu, že se jedná o perspektivní nástroj umožňující zpřesnit výsledky získané pomocí počítačových programů (např. ALOHA, EFFECTS, TerEx, ROZEX-Alarm a další). Ověření možnosti využití modelu virtuálního zdroje v oblasti havarijního plánování se tak pro autory této práce stalo zajímavou vědeckou výzvou.

Prvním úkolem bylo detailně prostudovat danou problematiku a popsat reálné možnosti použití modelu virtuálního zdroje pro tento účel. V následujícím kroku bylo nutné vytvořit metodiku pro jeho aplikaci a validovat ji. První část tohoto komplexního úkolu byla předmětem řešení disertační práce hlavního autora tohoto příspěvku. Následné validační experimenty pak byly provedeny v rámci projektu Studentské grantové soutěže ČVUT. S ohledem na rozsáhlost provedených prací se nelze v tomto článku věnovat danému tématu v celé šíři. Proto se dále zaměříme výlučně na prezentaci principu použití modelu virtuálního zdroje v oblasti havarijního plánování.

5. Aplikace modelu virtuálního zdroje pro havarijní plánování

5.1. Základní východiska

Modelování šíření plynů při chemické havárii standardně spočívá v tom, že se nejprve stanoví realistický scénář úniku vybrané látky z daného technologického zařízení, a to s přihlédnutím k vlastnostem této látky a parametrům zdroje úniku. Simulace se provádí za použití vybraného počítačového programu, do něhož jsou zadány nezbytné vstupní údaje a proměnné (směr a rychlost větru, teplota vzduchu, celková zataženost oblohy, třída vertikální stability atmosféry v přízemní vrstvě, velikost únikového otvoru, jeho výška nad povrchem a orientace, drsnost povrchu, charakter okolní zástavby atd.). Výsledkem simulačního výpočtu pak jsou informace o hmotnostní rychlosti úniku dané látky ze zdroje, celkové doby trvání úniku, celkového uniklého množství dané látky a dosahy zraňujících koncentrací v ovzduší (referenční hodnoty jsou v použitém počítačovém programu nastaveny ob-

vykle defaultně, nebo je lze zadat ručně). V případě, že bychom modelovali pouze tento primární zdroj, promítl bychom dosahy zraňujících koncentrací do mapových podkladů a tím by simulace byla hotova. V případě použití modelu virtuálního zdroje jsme ale teprve na začátku. Smyslem jeho použití totiž je, že nebereme v úvahu dopady úniku dané nebezpečné látky z primárního zdroje, nýbrž až ze zdroje virtuálního, který se nachází na zcela odlišném místě. Toto místo je proto nutné v zájmové lokalitě (např. v areálu chemického závodu) nejprve určit.

5.2. Lokalizace virtuálního zdroje

Pro lokalizaci virtuálního zdroje volíme vždy jen takové místo, které současně splňuje dvě podmínky: 1) na uvedené místo může oblak těžkého plynu emitovaný z primárního zdroje reálně dotéci a 2) plyn unikající z tohoto místa může s ohledem na okolní zástavbu, infrastrukturu apod. představovat reálnou hrozbu. Zásadně tedy nevolíme jeho umístění ve vyšší nadmořské výšce, než se nachází primární zdroj (těžký plyn se chová jako kapalina, a tedy neteče do kopce), ani místo, odkud by únik toxické látky nepředstavoval pro okolí významnější riziko. V silně urbanizovaných lokalitách je při volbě lokace nezbytné přihlídnout k okolním překážkám (zástavba, vegetace, terénní vyvýšeniny), orientaci uličních kaňonů, převažujícímu směru větru, vlivu okolní dopravy apod. Následné rozhodnutí o umístění virtuálního zdroje by v takových případech mělo být ideálně výsledkem expertního posouzení provedeného ve spolupráci s lidmi, kteří danou lokalitu dobře znají. Dalším krokem je parametrizace virtuálního zdroje, což představuje stanovení jeho emisní síly, geometrie a rozměrů.

5.3. Stanovení emisní síly virtuálního zdroje

Emisní síla je základním parametrem virtuálního zdroje. Z pohledu standardního numerického modelování se jedná o průměrnou hodnotu hmotnostní rychlosti úniku dané látky během předpokládané doby trvání emise. Stanovení emisní síly proto vyžaduje odhadnout celkové množství látky, která do virtuálního zdroje vstupuje a celkový čas trvání tohoto děje. Základní podmínkou je dodržení zákona zachování hmotnosti, tedy že množství látky, které do virtuálního zdroje za jednotku času vstupuje, musí odpovídat množství látky, které z něj vystupuje. Ve virtuálním zdroji se totiž žádná látka nezadržuje, neukládá ani netransformuje na látku jinou. Virtuální zdroj je tak určitou analogií digestoře, do které proudí plyn z různých směrů a jedním směrově orientovaným výfukem z ní zase tentýž plyn vychází.

Určení emisní síly zdroje tak vyžaduje provedení odhadu celkového množství látky unikající z primárního zdroje, které může pronikat až do oblastí, kde jsme umístili virtuální zdroj. V případě výskytu uličních kaňonů lze vycházet z výpočtu příspěvků jednotlivých proudů, které mohou téct napříč všemi dostupnými trajektoriemi a cestami. Jednotlivé dílčí proudy se následně stékají do několika hlavních proudů, jejichž součet pak představuje celkovou dotaci virtuálního zdroje (viz obr. 9).

Uvedené lze demonstrovat na ilustrativním příkladu průmyslového závodu (obr. 9), kde z primárního zdroje (černý obdélník) uniká nebezpečná látka a vznikající těžký plyn se následně šíří uličními kaňony (černé šipky). Proudění se v některých místech rozděluje, jinde se zase stékají. Při znalosti místních podmínek lze dospět k závěru, že dotaci virtuálního zdroje, který je umístěn na volném pro-



Obr. 9. Ilustrativní příklad určení toku jednotlivých proudů oblaku těžkého plynu šířícího se uličními kaňony v průmyslovém podniku

stranství (červený bod), bude tvořit pět hlavních proudů (A až E). Postupnými výpočty metodou tužka-papír lze dovodit, že proud A bude tvořit 0,295násobek emise z primárního zdroje, proud B bude tvořit 0,155násobek, proud C bude tvořit 0,125násobek, proud D bude tvořit 0,105násobek a proud E bude tvořit 0,085násobek. Celkem tak do místa virtuálního zdroje doteče 0,765násobek celkového množství uniklého z primárního zdroje.

V silně urbanizovaných oblastech je takovýto výpočet pochopitelně dosti komplikovaný a zdoluhavý. Úlohu proto lze zjednodušit tak, že se spočítá nebo konzervativně odhadne ta poměrná část emise z primárního zdroje, která bude odtékat mimo zájmovou oblast a tedy nebude součástí dotace virtuálního zdroje. Tuto hodnotu pak od hodnoty emise z primárního zdroje odečteme. Kromě těchto „odtoků“ může být dotace virtuálního zdroje podstatným způsobem ovlivněna také působením suché nebo mokré depozice. Suchá depozice představuje úbytek části látky tvořící oblak těžkého plynu v podobě částic aerosolu, které se zachytí na vertikálních nebo horizontálních površích překážek, které oblak obtéká či přetéká. Jedná se jak o částice tvořené kapalnými kapičkami z kondenzované unikající látky, tak i o kapičky vody přirozeného původu, v nichž je tato látka rozpuštěna, případně o prachové částice atmosférického aerosolu, na jejichž površích je daná látka adsorbována. Mokrý depozice pak představuje strhávání částic tvořících oblak těžkého plynu proudem padajících vodních kapek. Ty mohou vznikat přirozeným způsobem v podobě deště, nicméně v rámci havarijního plánování má smysl uvažovat pouze účinek technických skrápěcích zařízení, jakými jsou sprinklery nebo vysokotlaká mlhová zařízení.

Účinek suché nebo mokré depozice lze stanovit jen přibližně. Závisí totiž na tom, o jakou unikající chemickou látku se jedná, a také na rychlosti větru, drsnosti povrchu a poréznosti překážek. Provedené výzkumy ukázaly, že suchá depozice může vést k úbytku 30 až 50 % hmoty šířícího se oblaku^{28,29}. Velmi porézní překážky, jakými jsou například pásy vzrostlých stromů, mohou mít účinnost suché depozice až 95 % (cit.³⁰). Podobně vysoký účinek má také mokrá depozice. Skrápění pomocí sprinklerů či za použití vodní mlhy má účinnost 25 až 90 % (cit.³¹), a to v závislosti na velikosti rozprašovaných kapiček vody, vzdálenosti mezi skrápěcími hlavicemi, množství rozstříkované vody, rychlosti větru apod.

5.4. Stanovení parametrů virtuálního zdroje pomocí iterace

V předchozím kroku jsme spočítali či odhadli celkovou dotaci virtuálního zdroje a nyní je nutné definovat parametry hypotetického kulového zásobníku, který v základní aproximaci virtuální zdroj představuje. Parametrizaci se provádí za využití iterace a to tak, že postupnou úpravou parametrů hledáme optimální kombinaci poloměru kulového zásobníku a velikosti unikového otvoru (průměr ruptury kruhového tvaru). Iterace se provádí pomocí vhodného počítačového programu, např. ALOHA.

Vodítkem je hmotnostní rychlost úniku látky z virtuálního zdroje, která se musí co nejvíce blížit hodnotě jeho vypočtené předpokládané dotace, tedy množství látky, které do virtuálního zdroje doteče (tj. po zahrnutí „odtoků“ a vlivu depozice – viz kap. 5.3.). Ačkoli iterace spočívá v řadě opakování a vyžaduje si určitou zkušenost při práci s použitým modelovacím software, jedná se v principu o práci rutinní povahy.

5.5. Simulace úniku nebezpečné látky z virtuálního zdroje

Jakmile provedeme všechny výše uvedené kroky, získáme potřebné údaje pro vlastní modelování virtuálního zdroje. Virtuální zdroj pro účely simulace aproximujeme hypotetickým kulovým zásobníkem, který obsahuje pouze danou chemickou látku v plynném skupenství. Plyn uniká kruhovým otvorem o definovaném průměru po dobu odpovídající úniku dané látky z primárního zdroje. Za využití zvoleného počítačového programu se následně do výpočtu zadají další nezbytné údaje a proměnné (viz kap. 5.1.) a získáme finální výsledek, tj. dosahy zraňujících účinků (zvolených koncentrací). Ty můžeme následně vynést do mapových podkladů (např. za využití aplikace MARPLOT nebo Google Earth).

6. Závěr

V rámci havarijní připravenosti je klíčovou informací především to, do jaké vzdálenosti mohou dosáhnout zraňující účinky, které v případě plynů reprezentují jejich toxikologicky významné koncentrace. Tato informace musí být přítomná co nejpřesnější, aby bylo pro ochranu ohroženého obyvatelstva možné přijmout adekvátní opatření. Přístupy, které jsou v současnosti pro modelování úniku nebezpečných plynů standardně používány, vycházejí z premisy, že je v zájmu bezpečnosti předpokládat, že se zraňující koncentrace mohou za určitých okolností dostat i do velkých vzdáleností od zdroje emise. Tento konzervativní přístup je do jisté míry opodstatněný, avšak z praktického hlediska vede často k zavádějícím výsledkům evokujícím leckdy až katastrofické následky. To pak nutí zásahové složky provádět evakuaci osob i z oblastí, kde se ve skutečnosti zraňující koncentrace ani nemohou reálně vyskytnout, což si ovšem žádá enormní požadavky na síly a prostředky. Kromě toho je v takových situacích limitujícím faktorem čas. Nebezpečné plyny se totiž v ovzduší šíří velmi rychle. Již při slabém větru o rychlosti větru 3 m s⁻¹, který jen lehce ohýbá malé větvičky na stromech a šelestí listím, se čelo oblaku dostane do vzdálenosti jednoho kilometru už za 5,5 min, resp. do vzdálenosti dvou kilometrů za 11 min. Takto krátký čas ve větším městě nestačí ani na pouhé vyhlášení plošné výzvy k ukrytí obyvatelstva³², vezmeme-li do úvahy prodlení mezi nahlášením úniku nebezpečné látky, zpracováním této informace, jejím ověřením a následným vyhlášením pomocí jednotného systému varování a vyrozumění. Je

tudíž velmi žádoucí, aby již předpokládané scénáře možných havárií byly co možná nejrealističtější. Současně je ale nezbytné, aby získání těchto klíčových informací nebylo podmíněno složitým a finančně náročným matematickým modelováním proudění tekutin v simulovaném 3D prostoru (např. modely Computational Fluid Dynamics – CFD). Pro tento účel, jak bylo ostatně demonstrováno v tomto článku, lze s úspěchem použít model virtuálního zdroje. Ten umožňuje zpřesnit výsledky získané simulací havarijního úniku nebezpečných toxických látek za využití široce dostupných modelovacích nástrojů, jakým je například počítačový program ALOHA. Ačkoli se model virtuálního zdroje používá v různých odvětvích, v oblasti havarijního plánování dosud aplikován nebyl. Cílem tohoto článku proto bylo seznámit odbornou veřejnost s principy tohoto modelu a vysvětlit podstatu jeho praktické aplikace.

Tato práce vznikla v rámci projektu Studentské grantové soutěže ČVUT č. SGS22/205/OHK5/3T/17 „Simulace vlivu místních externalit na dosah zraňujících koncentrací těžkého plynu při chemických haváriích“.

LITERATURA

- Han S. H., Chang D.: *Int. J. Greenhouse Gas Control* 21, 72 (2014).
- Peng N., Kwok C., Chun-Ho L.: *Phys. Fluids A* 33, 103325 (2021).
- Nicholson D., Lian N., Hedrick A.: *Final Test Report for Jack Rabbit (JR) II*. U.S. Department of Homeland Security, 2017.
- Hanna S.: *Atmos. Environ.* 232, 117539 (2020).
- Withers R. M. J., Lees F. P.: *J. Hazard. Mater.* 15, 301 (1987).
- Gant S. a 12 spoluautorů: *Atmos. Environ.* 192, 218 (2018).
- Griffiths R. F., Fryer L. S.: *J. Hazard. Mater.* 19, 169 (1988).
- Byrnes A.: https://www.youtube.com/watch?v=AQk_vdj7lw&t=700s, staženo 25. 4. 2024.
- Byrnes A. a spol.: *Final Report The Jack Rabbit II Project's Impacts on Emergency Responders – Catastrophic Releases of Liquefied Compressed Chlorine 2015 – 2016 at U.S. Army Dugway Proving Ground, Utah*. Utah Valley University, 2017.
- Lees F.: *Loss Prevention in the Process Industries*, svazek 1, 2. vyd. Butterworth-Heinemann, Oxford 1996.
- Hanna S., Britter R., Argenta E., Chang J.: *J. Hazard. Mater.* 213–214, 406 (2012).
- <https://www.youtube.com/watch?v=7Gp2wx2zIRI>, staženo 25. 4. 2024.
- Skřehot P. a spol.: *Rozptyl těžkého plynu v atmosféře: Teorie-modely-experimenty*. T-Soft, Praha 2018.
- Markiewicz M. T., v knize: *MANHAZ monograph, Models and techniques for health and environmental hazard assessment and management. Part 2. Air quality modelling*. (Borysiewicz M., ed.), kap. Mathematical modelling of the heavy gas dispersion, str. 279. Institute of Atomic Energy, Otwock-Swierk 2006.
- Van Ulden A. P., v knize: *Proceedings of the Atmospheric Dispersion of Heavy Gases and Small Particle* (Ooms G., Tennekes H., ed.) str. 419. Springer, Berlin 1983.
- Skřehot P. A., Marek J., Houser F., Hon Z., Staněk M., Melicharová M., Jaňour Z., Korba P.: *Chem. Listy* 113, 553 (2019).
- Britter R., Weil J., Leung J., Hanna S.: *Atmos. Environ.* 45, 1 (2011).
- Mareddy A. R.: *Environmental Impact Assessment*. Elsevier Inc., Oxford 2017.
- Ermak D. L.: *User's Manual for SLAB: An Atmospheric Dispersion Model for Denser-Than-Air Releases*. Lawrence Livermore National Laboratory, CA (USA) 1990.
- Li C., Fang X., Sun M., Duan J., Wang W.: *Chin. J. Chem. Eng.* 60, 37 (2023).
- Hinds W. C. *Aerosol technology: Properties, Behaviour and Measurement of Airborne Particles*. 2. vyd. J. Wiley and Sons, New York 1999.
- <https://www.aiche.org/ccps/resources/glossary>, staženo 25. 4. 2024.
- Acosta S., Khajah T.: *Eng. Anal. Boundary Elem.* 159, 342 (2024).
- Entwistle E., Curtis A., Galetti E., Baptie B., Meles G.: *J. Geophys. Res.: Solid Earth* 120, 2466 (2015).
- Spagnol S., Tavazzi E., Avanzini F.: *Appl. Acoustics* 115, 61 (2017).
- Tian X., Liu C., Zhong M.: *Int. J. Therm. Sci.* 159, 106635 (2021).
- Yang Z. a 8 spoluautorů: *Atmos. Pollut. Res.* 11, 1063 (2020).
- Dillon M. B.: *J. Hazard. Mater.* 164, 1293 (2009).
- Jonsson L., Karlsson E., Thaning L.: *J. Hazard. Mater.* 124, 1 (2005).
- Karel J. a spol.: *Metodika pro realizaci výsadeb dřevin pohlcujících prachové částice podél silničních komunikací i u tzv. plošných zdrojů prašnosti*. Atem – Ateliér ekologických modelů, Praha 2016.
- Schatz K. W., Koopman R. P.: *J. Loss Prevention Process Ind.* 3, 222 (1990).
- Hou J., Gai W., Cheng W., Deng Y.: *Process Saf. Environ. Prot.* 138, 90 (2020).

J. Marek^{a,b}, P. A. Skřehot^{b,c}, Z. Hon^a, and S. Vargová^d (^a Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University, Prague, ^b Occupational Safety and Health Expert Institute, Prague, ^c University of Chemistry and Technology, Prague, ^d Tomas Bata University in Zlín, Faculty of Logistics and Crisis Management, Uherské Hradiště, Czech Republic): **Possibilities of Using a Virtual Source Model to Refine the Prediction of the Impact of Injurious Effects in Massive Releases of Toxic Gases**

Massive leaks of toxic substances occur not only during accidents connected with the operation of industrial enterprises, but also during their transfers by the means of transport. These events pose a serious threat to both people and the environment. Particularly dangerous are situations where dense gas clouds are formed after the release of the given substance. These spread very quickly, while they tend to remain at the earth's surface for a relatively long time and flow into various depressions. In a few minutes, the toxic gas can reach a large area, as confirmed by the conclusions from the Jack Rabbit field tests. Knowledge of the behavior of heavy gas, as well as knowledge of events influencing its dispersion in real conditions, thus provide important information needed for effective management of the resulting accident. The key data is the extent of the harmful effects of the given hazardous substance, which can be obtained by simulating the predicted emergency situation using modeling software (e.g. ALOHA). However, the fundamental

shortcoming of this approach is that these software usually generate overestimated results. The fact that dangerous concentrations in the real environment do not reach such distances from the source of leakage has been repeatedly proven by past accidents. The reason for this discrepancy is that the computer programs used do not allow to model with sufficient accuracy all the simultaneous physico-chemical processes that are applied during the dispersion of dense gas clouds. This task is far too complicated and only a part of it can be solved with the necessary precision. However, for the needs of emergency planning, these inaccuracies represent a relatively fundamental limitation. One way how to deal with this problem is to use a virtual resource (sometimes called a virtual point) model. It is successfully used in various areas where it is necessary to simplify the otherwise demanding physical modeling of the temporal and spatial distribution of matter emitted from a surface or volume source. The main idea of a virtual source is that the real primary emission source is approximated to an imaginary source that is located at a different location but acts and appears outwardly as if it were a real source of leakage. The key task of this solution is to determine the parameters of this source, because this is the only way to obtain results with significantly higher reliability during the subsequent simulation of the considered accident scenario.

Keyword: dense gas, hazardous chemicals, massive leak, virtual source, emergency planning



Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode.cs>), která umožňuje neomezené využití, distribuci a kopírování díla pomocí jakéhokoliv média, za podmínky řádného uvedení názvu díla, autorů, zdroje a licence.

**PŘIPOJ SE K NĀM
A OBJEV SVĚT
CHEMIE!**

**ASOCIACE MLADÝCH
CHEMIKŮ**

CO NABÍZÍME?

VZDĚLÁVÁNÍ: WORKSHOPY, SEMINÁŘE

NETWORKING: BUDUJ SÍŤ SPOJENÍ
MEZI MLADÝMI CHEMIKY

SPOLEČENSKÉ UDÁLOŠTI:
KONFERENCE, SOUTĚŽE

**STAŇ SE
ČLEMEM AMCH**



Δ M C H
GROW TOGETHER



**SLEDUJ NĀS
ONLINE**



**ZAPOJ SE DO ORGANIZACE AKCÍ
ASOCIACEMCSCH@GMAIL.COM**



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

14. ročník soutěže Cena Metrohm 2025

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 nechtě zašlou pdf-verzi své publikace, vyšlé v roce 2024, 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 2024. Do předmětu prosíme uvést Cena Metrohm 2025.

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 2024.

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 2025. 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 Barek, CSc.

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

OBSAH**ÚVODNÍK**

- Úvaha o Nobelových cenách** 637
V. Pačes

REFERÁTY

- Perzistentní organické látky PFAS: Výzvy, dopady a legislativní opatření** 639

L. McGachy, J. Kroužek a R. Škarohlíd

- Enzymová syntéza a její využití ve výrobě kladribinu** 645

Z. Čížková, V. Mat'ha a K. Beneš

- Užitečný syntetický polymer *N*-vinylpyrrolidonu, jeho vlastnosti a aplikace** 650

J. Michálek, M. Dušková Smrčková, E. Chylíková Krumbholcová a J. Podešva

- Polymerní nanovlákná a mikrovlákná: Nový formát materiálů používaných v chromatografii pro přípravu vzorků extrakcí tuhou fází** 658

F. Švec, P. Chocholouš, L. Chocholoušová

Havlíková, J. Chvojka, J. Erben, M. Háková,

A. Kholová, I. Kolichová, L. Martinová, H. Raabová

a D. Šatínský

PŮVODNÍ A METODICKÉ PRÁCE

- Migrace mikro-, makroelementů a těžkých kovů v trofickém řetězci včel** 668

N. G. Eremia, O. Coșeleva, V. Jereghi, N. Sucman,

T. Mardari, I. Cataraga a F. Z. Macaev

CHEMICKÝ PRŮMYSL

- Možnosti využití modelu virtuálního zdroje pro zpřesnění predikce dosahu zraňujících účinků při masivních únicích toxických plynů** 676

J. Marek, P. A. Skřehot, Z. Hon a S. Vargová

CONTENTS**EDITORIAL**

- Essay on Nobel Prizes** 637
V. Pačes

REVIEW ARTICLES

- Persistent Organic Pollutants PFAS: Challenges, Impacts and Legislative Measures** 639

L. McGachy, J. Kroužek, and R. Škarohlíd

- Enzymatic Synthesis and Its Use in Cladribine Production** 645

Z. Čížková, V. Mat'ha, and K. Beneš

- Useful Synthetic Polymer of *N*-vinylpyrrolidone, its Properties and Applications** 650

J. Michálek, M. Dušková Smrčková, E. Chylíková Krumbholcová, and J. Podešva

- Polymeric Nanofibers and Microfibers: New Formats of Materials Used in Chromatography for Sample Preparation Using Solid Phase Extraction** 658

F. Švec, P. Chocholouš, L. Chocholoušová

Havlíková, J. Chvojka, J. Erben, M. Háková,

A. Kholová, I. Kolichová, L. Martinová, H. Raabová,

and D. Šatínský

ORIGINAL AND METHODOICAL PAPERS

- Migration of Micro-, Macroelements and Heavy Metals in the Trophic Chain of Bees** 668

N. G. Eremia, O. Coșeleva, V. Jereghi, N. Sucman,

T. Mardari, I. Cataraga, and F. Z. Macaev

CHEMICAL INDUSTRY

- Possibilities of Using a Virtual Source Model to Refine the Prediction of the Impact of Injurious Effects in Massive Releases of Toxic Gases** 676

J. Marek, P. A. Skřehot, Z. Hon, and S. Vargová

VYCESTUJTE NA ZAHRANIČNÍ STÁŽ

12 měsíců na prestižní univerzitě
dle vlastního výběru

Máte Ph.D. a projekt v oboru organické,
bioorganické nebo medicínské chemie
a je vám méně než 35 let?

Přihlaste se
do 15. 3. 2025

www.experientia.cz



experientia
NADACE

CHEMICKÉ LISTY • ročník/volume 118 (2024), čís./no. 12 • LISTY CHEMICKÉ, roč./vol. 148, ČASOPIS PRO PRŮMYSL CHEMICKÝ, roč./vol. 134 • 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 • VEDOUCÍ REDAKTOR/EDITOR-IN-CHIEF: V. Vyskočil • REDAKTORI/EDITORS: J. Barek, E. Benešová, P. Drašar, P. Holý, P. Chuchvalec, M. Jurásek, Z. Kolská, B. Kratochvíl, J. Masák, J. Podešva, P. Šmejkal; Bulletin: P. Drašar; Webové stránky: R. Liboska, V. Vyskočil • ZAHRANIČNÍ A OBLASTNÍ REDAKTORI/FOREIGN AND REGIONAL EDITORS: F. Švec (USA, ČR) • TECHNICKÁ REDAKTORKA/EDITORIAL ASSISTANT: R. Rápková • REDAKČNÍ RADA/ADVISORY BOARD: K. Bláha, L. Červený, E. Dibuszová, L. Grubhoffner, 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, J. Zima, T. Zima • ADRESA PRO ZASÍLÁNÍ PŘÍSPĚVKŮ/MANUSCRIPTS IN CZECH, SLOVAK OR ENGLISH CAN BE SENT TO: Chemické listy, Novotného Lávkva 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 lávkva 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 • Užití tohoto díla se řídí mezinárodní licencí Creative Commons Attribution License 4.0 • Cena výtisku 180 Kč, roční plně předplatné 2024 (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 • 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 (Světlem aktivovaný komplex ruthenia vázaný na DNA kvadruplex, McQuaid K. T. a spol.; <https://www.rcsb.org/structure/5ls8>): M. Štětina • Dáno do tisku 27.11.2024.

Úvodníky

Editorials

| | |
|---|-----|
| <i>A. Horecká a Ž. Procházková</i> : Chemické listy na cestě Open Access – nový začátek | 1 |
| <i>P. Chuchvalec</i> : Od přirozeného k umělému | 77 |
| <i>J. Podešva</i> : Pražská makromolekulární setkání | 129 |
| <i>B. Kratochvíl</i> : Letošní lahodné výročí | 181 |
| <i>J. Masák</i> : Chemické povídky | 253 |
| <i>E. Benešová</i> : Děvet Skal po triadvacáté | 301 |
| <i>V. Vyskočil</i> : Ztráty a nálezy časopisecké | 357 |
| <i>P. Šmejkal</i> : Pár pokusů z chemie na prostředek a konec prázdnin | 425 |
| <i>F. Švec</i> : Náhoda ve vědeckém výzkumu | 465 |
| <i>J. Podešva</i> : Ohrožení nejstaršího českého chemického časopisu | 505 |
| <i>P. Drašar</i> : Poučení z krizového vývoje (II) | 506 |
| <i>K. Kočí a T. Navrátil</i> : 76. sjezd chemických společností | 577 |
| <i>V. Pačes</i> : Úvaha o Nobelových cenách | 637 |

Referáty

Review Articles

| | |
|---|-----|
| <i>F. Kalčík</i> : Proléčiva analogů nukleotidů | 3 |
| <i>G. Koutná, J. Vysloužil a K. Kubová</i> : Lékové formy s elektronickým prvkem | 12 |
| <i>M. Novák</i> : Johan August Strindberg – chemik | 17 |
| <i>L. Černá, Z. Wimmer, A. Massyagutova a P. Lovecká</i> : Betulonová a platanová kyselina jako základ pro syntézu nových terapeuticky účinných látek | 78 |
| <i>B. Branská</i> : Biotechnologická produkce butanolu | 86 |
| <i>J. Čuchorová a J. Blaško</i> : Výskum a vývoj nových procesov izolácie prchavých aromatických látok z prírodných materiálov | 95 |
| <i>M. Vrábel a V. Šlachtová</i> : Vývoj a použití bioortogonálních reakcí pro zobrazování a aktivaci léčiv | 130 |
| <i>L. Fialová, L. Nosková a T. Zima</i> : Tau protein v biologických tekutinách a jeho klinický význam | 138 |
| <i>J. Stanková, M. Hajdúch a P. Džubák</i> : Identifikace buněčných cílů aktivních látek pomocí mikroskopických metod a fluorescenčních sond | 146 |
| <i>F. Švec</i> : Vylučovací či size exclusion chromatografie je již šedesát let | 182 |
| <i>A. Jaroš a M. Štraka</i> : Endohedrání fullereny: Od exotických chemických vazeb po molekulární obvody | 190 |
| <i>H. Čigánková a P. Mikuška</i> : Oxidativní potenciál: Nový indikátor toxicity aerosolu | 195 |
| <i>M. Jurásek, L. Opletal a P. Drašar</i> : Prudký odvar z vrbové kůry | 202 |
| <i>I. Šístková a H. Čížková</i> : Metody stanovení a predikce trvanlivosti potravinářských výrobků | 211 |
| <i>R. Lhotka a P. Vodička</i> : Aerosolová hmotnostní spektrometrie | 254 |
| <i>A. Myšková, D. Sýkora, J. Kuneš a L. Maletínská</i> : Lipidizace jako nástroj pro vývoj peptidových léčiv | 263 |
| <i>M. Barna, J. Čepová, K. Dunovská, M. Fořtová, P. Melicherčík, R. Průša, R. Kizek a E. Klapková</i> : Biochemický význam matrix Gla proteinu a jeho potencionální využití v klinické biochemii jako markeru | 270 |
| <i>K. Kukrálová, E. Miliutina, O. Lyutakov a V. Švorčík</i> : Perfluoralkylové látky – přehled jejich výskytu, dopadů na zdraví a metod detekce | 302 |
| <i>M. Krečmerová</i> : Nukleosidová chemie v ÚOCHB – ohlédnutí do historie | 311 |
| <i>T. Turnovská, J. Jiráček a L. Žáková</i> : IGF2: Opomíjený hormon z rodiny inzulínu s významným terapeutickým potenciálem | 321 |
| <i>P. Holý</i> : Kdo byl Thomas Midgley, Jr. | 331 |
| <i>V. Bičák, A. Liška a J. Ludvík</i> : Stereoelektrochemie tetranitrokalix[4]arenů | 359 |
| <i>P. Drašar</i> : Počátkové chemie steroidů v Českých zemích | 368 |
| <i>L. Cvak</i> : Výroba steroidních hormonů v Galeně Opava | 374 |
| <i>A. Franc</i> : Jak rozpoznat podvodný léčebný přípravek? | 427 |
| <i>L. Krivosudský</i> : Atómy a prázdnota: Má atomistická teória čo povedať chemikom v 21. storočí? | 433 |
| <i>D. Legáthová, N. Rozman Antolíková, M. Falis, K. Šmejkal a V. Petrovič</i> : Konazololy | 439 |

| | |
|---|-----|
| <i>P. Holý</i> : Na pátém políčku periodické tabulky je bor | 466 |
| <i>M. Jurásek a P. Drašar</i> : Sarva roga nivarini, dar bohů | 475 |
| <i>S. Slašťanová, A. Kekeláková, M. Haško a L. Švorc</i> : Voltampérometrické stanovení diazepamu – komprehenzivny prehľad | 507 |
| <i>T. Staroňová a V. Ostatná</i> : Chronopotenciometrická rozpouštěcí analýza proteinů a jejich interakcí | 515 |
| <i>L. Trnková</i> : <i>Quo Vadis</i> , eliminační voltametrie? | 520 |
| <i>I. Švancara a M. Sýs</i> : Elektroanalýza s uhlíkovými pastovými elektrodami: Ohlédnutí za vědecko-výzkumnými aktivitami elektroanalytické skupiny v Pardubicích | 525 |
| <i>O. Sarakhman, L. Švorc a J. Labuda</i> : Prehľad stratégií využitia biouhľia pre elektrochemické senzory pripravené sieťotlačou | 539 |
| <i>V. Kašička</i> : Vývoj a využití elektromigračních metod v Ústavu organické chemie a biochemie Akademie věd České republiky | 579 |
| <i>U. Malá, M. Anders a Š. Urban</i> : Pachová stopa profesora z Chemických listů | 588 |
| <i>Š. Strnad, V. Vrkoslav a J. Cvačka</i> : Určování poloh funkčních skupin v alifatických řetězcích lipidů a poloh alifatických řetězců v acylglycerolipidech metodami hmotnostní spektrometrie | 594 |
| <i>L. McGachy, J. Kroužek a R. Škarohlíd</i> : Perzistentní organické látky PFAS: Výzvy, dopady a legislativní opatření ... | 639 |
| <i>Z. Čížková, V. Matĥa a K. Beneš</i> : Enzymová syntéza a její využití ve výrobě kladribinu | 645 |
| <i>J. Michálek, M. Dušková Smrčková, E. Chyliková Krumbholcová a J. Podešva</i> : Užitečný syntetický polymer <i>N</i> -vinylpyrrolidonu, jeho vlastnosti a aplikace | 650 |
| <i>F. Švec, P. Chocholouš, L. Chocholoušová Havlíková, J. Chvojka, J. Erben, M. Háková, A. Kholová, I. Kolichová, L. Martinová, H. Raabová a D. Šatinský</i> : Polymerní nanovlákná a mikrovlákná: Nový formát materiálů používaných v chromatografii pro přípravu vzorků extrakcí tuhou fází | 658 |

Původní a metodické práce

Original and Methodical Papers

| | |
|--|-----|
| <i>S. Hermochová, Š. Havlová, P. Hlavín, P. Vrablic, J. Straus, M. Novotný a G. Broncová</i> : Zviditelňování daktyloskopických stop na nábojnicích pomocí elektrochemicky připravených polymerních filmů | 23 |
| <i>L. Endlová, V. Vrbovský a A. Rychlá</i> : Použití spektrálních a separačních metod k hodnocení jakosti hořčice bílé (<i>Sinapis alba</i> L.) | 28 |
| <i>D. Trefilík</i> : Využití moderních výpočtových metod a neuronových sítí k optimalizaci metody pro LC/MS/MS analýzu vojensky významných organofosforových látek | 103 |
| <i>E. Svobodová a I. Kopecká</i> : Možnosti spektroskopické analýzy modelových vzorků moderních pigmentů | 111 |
| <i>E. Čermáková, K. Kodešová, P. Horká, K. Demnerová a K. Zdeňková</i> : Testování vlivu potravinářských látek na izolaci DNA z makrely obecné a rybích produktů | 154 |
| <i>D. Jezbera, J. Loskot, M. Nalezinková, A. Myslivcová Fučíková a A. Bezrouk</i> : Využití Ramanovy spektroskopie pro hodnocení degradace vlákna z poly(<i>p</i> -dioxanonu) určeného pro lékařské účely | 277 |
| <i>I. Šístková, V. Kružík, I. Horsáková, H. Neumannová a H. Čížková</i> : Stanovení vybraných biologicky aktivních látek v levanduli lékařské vypěstované v České republice | 284 |
| <i>A. Benýšek Bártová a R. Gabriel</i> : Rychlejší vývoj krystalizačního procesu díky procesním analytickým technologiím | 342 |
| <i>M. Grbavčić, M. Jurásek a P. Drašar</i> : Izolace trilobolidu z nati timoje trojlaločného | 448 |
| <i>J. Janata, V. Dorčák, J. Hrbáč a J. Vacek</i> : Univerzální systém referenční elektrody pro neideální média | 602 |
| <i>H. Březnová, G. Broncová a T. V. Shishkanova</i> : Návrh miniaturizovaných iontově-selektivních elektrod a praktické aplikace | 608 |
| <i>J. Jarošová a V. Vyskočil</i> : Voltametrické stanovení léčiva metronidazolu pomocí pevné bismutové kapkové elektrody | 615 |
| <i>M. Kuchynka, J. Biskupič, M. Onuščáková, P. Scheer, J. Hložková a V. Kanický</i> : Nové možnosti pro výzkum teranostik u cévní mozkové příhody | 625 |
| <i>N. G. Eremia, O. Coşeleva, V. Jereghi, N. Sucman, T. Mardari, I. Cataraga a F. Z. Macaev</i> : Migrace mikro-, makroelementů a těžkých kovů v trofickém řetězci včel | 668 |

Chemický průmysl

Chemical Industry

| | |
|--|-----|
| <i>M. Šilhan, P. Polívka a P. Dvořáková-Ruskayová: Výroba energií a vodíku nasazením malých jaderných reaktorů v chemickém průmyslu</i> | 118 |
| <i>A. Mlčoch, M. Šilhan a I. Souček: Technologické platformy v průmyslové chemii</i> | 381 |
| <i>M. Šilhan, V. Hakl, J. Stoklasa a P. Lukášová: Proveditelnost umístění velkokapacitních elektrolyzérů v tuzemských jaderných elektrárnách</i> | 491 |
| <i>J. Marek, P. A. Skřehot, Z. Hon a S. Vargová: Možnosti využití modelu virtuálního zdroje pro zpřesnění predikce dosahu zraňujících účinků při masivních únicích toxických plynů</i> | 676 |

Výuka chemie

Education in Chemistry

| | |
|---|-----|
| <i>P. A. Skřehot, P. Beneš, M. Bílek, M. Rusek, K. Chroustová, J. Marek, Z. Hon a M. Skřehotová: Posouzení rizik možného úrazu při provádění školních chemických pokusů s podporou databáze bezpečných a didakticky ověřených postupů e-Bedox</i> | 35 |
| <i>P. Teplý, S. Janoušková a P. Distler: Integrace branné výchovy do výuky (nejen) chemie: Radioaktivita a jaderné zbraně</i> | 164 |
| <i>O. J. Mika, L. Polívka, K. Malinovský a T. Matýs: Významná databáze nebezpečných látek Medis-Alarm v České republice</i> | 169 |
| <i>S. Janoušková, M. Čapek Adamec, V. Pumpr a D. Chrpová: Chemické vzdělávání na středních odborných školách – Mít je, či nemít? A jaké?</i> | 290 |
| <i>M. Rusek, V. Machková, D. Koperová, I. Bártová, V. Širotek a J. Štrofová: Rozsah a zpracování tématu chemických výpočtů v učebnicích chemie pro střední školy</i> | 348 |
| <i>J. Břížďala a E. Stratilová Urválková: Měření a modelování pH jako propojení středoškolské chemie a matematiky</i> | 386 |
| <i>H. Cídllová, A. Bayerová a D. Prokop: Dyslexie: Implikace pro výuku chemie</i> | 451 |
| <i>V. Horálek a P. Distler: Rozvoj kritického myšlení ve výuce chemie</i> | 478 |
| <i>L. Wilhelm a P. Šmejkal: Quo vadis, chemie na osmiletých gymnáziích?</i> | 484 |

Bulletin Asociace českých chemických společností

| | |
|--|-------------------|
| <i>J. Pašek, B. Dvořák a L. Dluhoš</i> : Spuštění nových výroben cyklohexylaminu a dicyklohexylaminu v BC MCHZ Ostrava a v závodě Wanhua, Yantai, Čína | 49 |
| <i>Z. Slanina</i> : Studium masivního skleníkového jevu na Venuši | 55 |
| <i>B. Kratochvíl</i> : Historie řešení krystalových struktur na Ústavu chemie pevných látek VŠCHT Praha | 223 |
| <i>M. Opatová a P. Distler</i> : Montessori přístup ve výuce chemie na nižším stupni víceletého gymnázia: Možnosti implementace vybraných prvků v klasické škole | 228 |
| <i>Z. Bělohlay, P. Drašar, P. Chuchvalec, B. Kratochvíl, V. Milata a R. Řápková</i> : Představitelé chemické obce v Čechách, Československu a na Slovensku | 395 |
| <i>Z. Slanina</i> : Henry Eyring a Nobelova cena | 551 |
| <i>T. Kudrna a I. Souček</i> : 30 let Responsible Care v České republice | 553 |
| <i>J. Barek, L. Porazilová a K. Nesměrák</i> : Centenium profesora Jaroslava Číhalíka | 555 |
| | |
| Ze života chemických společností | 57, 234, 397, 558 |
| Odborná setkání | 57, 398, 559 |
| Akce v ČR a v zahraničí | 61, 239, 402, 563 |
| Recenze | 61, 239, 402, 563 |
| Evropská koutek | 403, 564 |
| Zákony, které ovlivní život chemiků | 62, 240, 406 |
| Zprávy | 62, 241, 407, 565 |
| Aprílový klub | 243 |
| Členská oznámení a služby | 65, 410 |
| Osobní zprávy | 66, 241, 411, 567 |
| Výročí a jubilea | 71, 249, 421, 573 |

Czech Chemical Society Symposium Series

Ročník 22

| | |
|---|-----|
| 1. XXIII rd Interdisciplinary Meeting of Young Life Scientists, Milovy, 20. 5. – 23. 5. 2024 | 1 |
| 2. Cena Karla Štulíka, Praha, PřF UK, 31. 1. 2024 | 57 |
| 3. VÉTĚESKA a její předchůdcové (Od SIA k ČSVTS) | 73 |
| 4. XXXVIII. Immunoanalýza Lubochňa 2024, 10. – 14. 6. 2024 | 91 |
| 5. 76. sjezd chemických společností, Ostrava, 26. 8. – 29. 8. 2024 | 101 |
| 6. 3 rd NIVB Meeting 2024, Kutná Hora, 30. 9. – 2. 10. 2024 | 199 |

Autorský rejstřík 118 (2024)

Author Index 118 (2024)

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

- Anders M.: (ref) 588
- Baluchová S.: (b) 564
- Barek J.: (b) 234, 236, 397, 403, 405, 555, (os.zp.) 67, 244, 249, 411, 413, 568, 570, (s) 59, (z) 62, 407
- Barna M.: (ref) 270
- Bártová I.: (v.ch.) 348
- Bayerová A.: (v.ch.) 451
- Bednář P.: (s) 561
- Bělohlav Z.: (b) 395
- Beneš K.: (ref) 645
- Beneš P.: (v.ch.) 35
- Benešová E.: (úv) 301
- Benýšek Bártová A.: (pmp) 342
- Bezrouk A.: (pmp) 277
- Bičák V.: (ref) 359
- Bílek M.: (os.zp.) 247, 412, (v.ch.) 35
- Biskupič J.: (pmp) 625
- Blaško J.: (ref) 95
- Bleha R.: (s) 58
- Branská B.: (ref) 86
- Broncová G.: (pmp) 23, 608
- Brožová H.: (s) 400
- Březnová H.: (pmp) 608
- Břížďala J.: (v.ch.) 386
- Budka J.: (os.zp.) 67, (rec) 563
- Cataraga I.: (pmp) 668
- Cibulka R.: (os.zp.) 66
- Cídllová H.: (v.ch.) 451
- Cigánková H.: (ref) 195
- Civiš S.: (os.zp.) 420
- Cošeleva O.: (pmp) 668
- Cvačka J.: (ref) 594
- Cvak L.: (ref) 374
- Čapek Adamec M.: (v.ch.) 290
- Časlavský J.: (os.zp.) 567
- Čepová J.: (ref) 270
- Čermáková E.: (pmp) 154
- Černá L.: (ref) 78
- Čížková H.: (pmp) 284, (ref) 211
- Čížková Z.: (ref) 645
- Čopíková J.: (s) 58
- Čtrnáctová H.: (os.zp.) 247
- Čuchorová J.: (ref) 95
- Demnerová K.: (pmp) 154
- Dibuszová E.: (os.zp.) 411
- Distler P.: (b) 228, (v.ch.) 164, 478
- Dluhoš L.: (b) 49
- Dorčák V.: (pmp) 602
- Dosedělová V.: (z) 242
- Drašar P.: (b) 395, (pmp) 448, (rec) 402, (ref) 202, 368, 475, (úv) 506, (z) 407, 565
- Dunovská K.: (ref) 270
- Dušková Smrčková M.: (ref) 650
- Dvořák B.: (b) 49
- Dvořáková-Ruskayová P.: (ch.p.) 118
- Džubák P.: (ref) 146
- Endlová L.: (pmp) 28
- Erben J.: (ref) 658
- Eremia N. G.: (pmp) 668
- Falis M.: (ref) 439
- Fialová L.: (ref) 138
- Fořtová M.: (ref) 270
- Franc A.: (ref) 427
- Gabriel R.: (pmp) 342
- Grbavčić M.: (pmp) 448
- Grubhoffer L.: (b) 397
- Hajdúch M.: (ref) 146
- Hajičová I.: (os.zp.) 247
- Hakl V.: (ch.p.) 491
- Háková M.: (ref) 658
- Hasal P.: (rec) 239
- Haššo M.: (ref) 507
- Havlas Z.: (os.zp.) 417
- Havlová Š.: (pmp) 23
- Heger Z.: (os.zp.) 418
- Hegerová D.: (os.zp.) 418
- Hegerová D.: (os.zp.) 418
- Hermochová S.: (pmp) 23
- Hlavín P.: (pmp) 23
- Hložková J.: (pmp) 625
- Holub J.: (os.zp.) 70
- Holý P.: (b) 243, (os.zp.) 67, (ref) 331, 466
- Hon Z.: (ch.p.) 676, (v.ch.) 35
- Horálek V.: (v.ch.) 478
- Horecká A.: (úv) 1
- Horká P.: (pmp) 154
- Horsáková I.: (pmp) 284
- Hrbáč J.: (pmp) 602
- Hromadová M.: (z) 409
- Húska D.: (os.zp.) 418
- Hynek D.: (os.zp.) 418
- Chocholouš P.: (ref) 658
- Chocholoušová Havlíková L.: (ref) 658
- Chroustová K.: (v.ch.) 35
- Chrpová D.: (v.ch.) 290
- Chuchvalec P.: (b) 395, (úv) 77
- Chvojka J.: (ref) 658
- Chylíková Krumbholcová E.: (ref) 650
- Janata J.: (pmp) 602
- Janoušková S.: (v.ch.) 164, 290
- Jaroš A.: (ref) 190
- Jarošová J.: (pmp) 615
- Jegorov A.: (os.zp.) 244
- Jereghi V.: (pmp) 668
- Jezbera D.: (pmp) 277
- Jiráček J.: (ref) 321
- John J.: (b) 558
- Juláková E.: (os.zp.) 411, 568
- Jurášek M.: (pmp) 448, (ref) 202, 475
- Kalčic F.: (ref) 3
- Kanický V.: (pmp) 625
- Kašička V.: (os.zp.) 248, (ref) 579
- Kekeřáková A.: (ref) 507
- Kholová A.: (ref) 658
- Kizek R.: (ref) 270, (s) 60, 398
- Klapková E.: (ref) 270
- Kočí K.: (úv) 577
- Kodešová K.: (pmp) 154
- Kolichová I.: (ref) 658
- Koloušek D.: (os.zp.) 247
- Kopecká I.: (pmp) 111
- Koperová D.: (v.ch.) 348
- Kotora M.: (os.zp.) 413, (s) 559
- Koutná G.: (ref) 12
- Kratochvíl B.: (b) 223, 395, (os.zp.) 244, 247, 570, (rec) 239, (úv) 181
- Krečmerová M.: (ref) 311
- Krivosudský L.: (ref) 433
- Kroužek J.: (ref) 639
- Kružík V.: (pmp) 284
- Kryštofová O.: (os.zp.) 418
- Křížek T.: (s) 559
- Kubová K.: (ref) 12
- Kudrna T.: (b) 553
- Kuchynka M.: (pmp) 625
- Kukrálová K.: (ref) 302
- Kuneš J.: (ref) 263
- Labuda J.: (os.zp.) 245, (ref) 539
- Lederer J.: (s) 399
- Legáthová D.: (ref) 439
- Lhoták P.: (os.zp.) 67
- Lhotka R.: (ref) 254
- Liška A.: (ref) 359
- Loskot J.: (pmp) 277
- Lovecká P.: (ref) 78
- Lubojacký J.: (s) 399
- Ludvík J.: (ref) 359, (s) 57
- Lukášová P.: (ch.p.) 491
- Lyutakov O.: (ref) 302
- Macaev F. Z.: (pmp) 668
- Machková V.: (v.ch.) 348
- Maixner J.: (os.zp.) 247
- Malá U.: (ref) 588
- Maletínská L.: (ref) 263
- Malinovský K.: (v.ch.) 169
- Mardari T.: (pmp) 668
- Marek J.: (ch.p.) 676, (v.ch.) 35
- Markovič L.: (os.zp.) 244
- Martinová L.: (ref) 658
- Masák J.: (úv) 253

- Massyagutova A.: (ref) 78
 Mařha V.: (ref) 645
 Matýs T.: (v.ch.) 169
 Matysik F.-M.: (b) 405
 McGachy L.: (ref) 639
 Melicherčík P.: (ref) 270
 Merna J.: (z) 242
 Michálek J.: (os.zp.) 69,
 (ref) 650
 Míka O. J.: (v.ch.) 169
 Míkuška P.: (ref) 195
 Mílata V.: (b) 395, (os.zp.)
 69, (rec) 61
 Milde D.: (os.zp.) 416
 Miliutina E.: (ref) 302
 Míšek J.: (os.zp.) 68
 Mlčoch A.: (ch.p.) 381
 Myslivcová Fučíková A.:
 (pmp) 277
 Myšková A.: (ref) 263

 Nalezinková M.: (pmp) 277
 Navrátil T.: (b) 558,
 (s) 401, (úv) 577
 Nesměrák K.: (b) 555,
 (os.zp.) 244, (s) 562
 Neumannová H.: (pmp) 284
 Nosková L.: (ref) 138
 Novák M.: (ref) 17
 Novotný M.: (pmp) 23

 Onuščáková M.: (pmp) 625
 Opatová M.: (b) 228
 Opletal L.: (ref) 202
 Ostatná V.: (ref) 515

 Pačes V.: (úv) 637
 Pašek J.: (b) 49

 Petr J.: (b) 397
 Petráš P.: (os.zp.) 572
 Petrovič V.: (ef) 439
 Podešva J.: (ref) 650, (úv)
 129, 505
 Podušková M.: (os.zp.) 411
 Pochmanová J.: (os.zp.)
 411
 Polívka L.: (v.ch.) 169
 Polívka P.: (ch.p.) 118
 Porazilová L.: (b) 555
 Procházková Ž.: (úv) 1
 Prokop D.: (v.ch.) 451
 Průša R.: (ref) 270
 Pumpř V.: (v.ch.) 290

 Raabová H.: (ref) 658
 Richtera L.: (os.zp.) 418
 Rozman Antolíkova N.:
 (ref) 439
 Rusek M.: (v.ch.) 35, 348
 Rýček L.: (s) 559
 Rychlá A.: (pmp) 28

 Řápková R.: (b) 395

 Sarakhman O.: (ref) 539
 Sedláčková V.: (os.zp.) 571
 Setnička V.: (os.zp.) 570
 Shishkanova T. V.: (pmp)
 608
 Scheer P.: (pmp) 625
 Sirotek V.: (v.ch.) 348
 Skřehot P. A.: (ch.p.) 676,
 (v.ch.) 35
 Skřehotová M.: (v.ch.) 35
 Slanina Z.: (b) 55, 551
 Slašťanová S.: (ref) 507

 Sokolová R.: (z) 409
 Souček I.: (b) 553, (ch.p.)
 381
 Srsenová L.: (s) 401
 Stanková J.: (ref) 146
 Staroňová T.: (ref) 515
 Stoklasa J.: (ch.p.) 491
 Straka M.: (ref) 190
 Stratilová Urválková E.:
 (v.ch.) 386
 Straus J.: (pmp) 23
 Strnad Š.: (ref) 594
 Sucman N.: (pmp) 668
 Svoboda J.: (os.zp.) 66
 Svobodová E.: (pmp) 111
 Sýkora D.: (ref) 263
 Sýs M.: (ref) 525

 Šárka E.: (s) 58
 Šatinský D.: (ref) 658
 Šilhan M.: (ch.p.) 118, 381,
 491
 Šístková I.: (pmp) 284,
 (ref) 211
 Škarohlíd R.: (ref) 639
 Šlachtová V.: (ref) 130
 Šmejkal K.: (ref) 439
 Šmejkal P.: (úv) 425,
 (v.ch.) 484
 Špáník I.: (os.zp.) 245
 Štrofová J.: (v.ch.) 348
 Šulcová P.: (b) 57,
 (os.zp.) 419
 Švancara I.: (ref) 525
 Švec F.: (os.zp.) 248,
 (ref) 182, 658, (úv) 465
 Švorc Ľ.: (os.zp.) 414,
 (ref) 507, 539

 Švorčík V.: (ref) 302

 Teplý P.: (v.ch.) 164
 Treflík D.: (pmp) 103
 Trnka T.: (os.zp.) 246, 572
 Trnková L.: (ref) 520
 Turnovská T.: (ref) 321
 Týčová A.: (z) 242

 Urban O.: (os.zp.) 567
 Urban Š.: (os.zp.) 570,
 (ref) 588

 Vacek J.: (pmp) 602
 Vargová S.: (ch.p.) 676
 Veselý J.: (os.zp.) 68, 413
 Vidovencová Z.: (z) 407
 Vodička P.: (ref) 254
 Vrábel M.: (ref) 130
 Vrablic P.: (pmp) 23
 Vrbovský V.: (pmp) 28
 Vrchotová N.: (os.zp.) 567
 Vrkoslav V.: (ref) 594
 Vyskočil V.: (os.zp.) 570,
 (úv) 357, (pmp) 615
 Vysloužil J.: (ref) 12

 Wilhelm L.: (v.ch.) 484
 Wimmer Z.: (ref) 78

 Zdeňková K.: (pmp) 154
 Zima J.: (os.zp.) 248
 Zima T.: (ref) 138
 Zítka O.: (os.zp.) 418

 Žáková L.: (ref) 321
 Žilka L.: (os.zp.) 70

ČESKÁ SPOLEČNOST CHEMICKÁ

vydává

CHEMICKÉ LISTY

CHLSAC 118, 1 – 688 (2024)

Vedoucí redaktor

Editor-in-Chief

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 redaktoři

Foreign and Regional Editors

F. ŠVEC (USA, ČR)

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, J. ZIMA, T. ZIMA

Technická redaktorka

Editorial Assistant

R. ŘÁPKOVÁ

Ročník 118 (2024)

Volume 118 (2024)

Listy chemické, ročník 148 – Časopis pro průmysl chemický, ročník 134

Str. 1 – 688

ISSN 0009-2770



IOCB PRAGUE

Institute of Organic Chemistry and Biochemistry
Czech Academy of Sciences

Podcast ÚOCHB
CHEmic

O životě vědců a vědkyň
nejen v laboratoři

Poslouchejte
v podcastových aplikacích



www.uochb.cz



[iocbprague](https://www.instagram.com/iocbprague)



[IOCBPrague](https://www.facebook.com/IOCBPrague)

illuminated synthesis

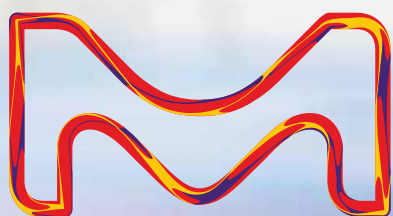
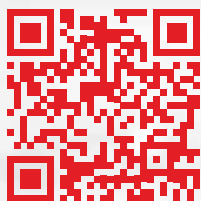
From discovery to scale-up:

Photoreactors and catalysts to deliver consistency and reproducibility to your research.

Chemists have long struggled with reproducibility in photoredox catalysis. Both varied reaction setups and individual reactions performed with the same setup can be tricky. Our labware seeks to alleviate these issues by providing photoreactors for each stage of reaction development while ensuring high levels of consistency across reactions and between runs.

When combined with our broad portfolio of iridium and ruthenium catalysts and acridiniumbased photocatalysts, these tools free synthetic chemists to focus on their next breakthrough.

To view our complete portfolio offering visit,
SigmaAldrich.com/photocatalysis



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

Sigma-Aldrich®
Lab & Production Materials

