



Farmaceutický korespondenční seminář





Milí řešitelé,

konečně se Vám do rukou dostává 2. sada 3. soutěžního ročníku FARMAKOSu. Doufáme, že pro vás bude zajímavá, dozvíte se nové informace a celkově si její řešení užijete. Pokud narazíte na nějaký problém nebo nejasnost v zadání, ozvěte se nám na stejný email, na který budete posílat i vypracované úlohy a pokusíme se to vyjasnit.

Vzhledem k tomu, že odevzdávat úlohy můžete až do konce ledna, bych Vám také ráda popřála klidné prožití Vánoc a hodně štěstí do nového roku. Pevně doufám, že v příštím roce již epidemiologická situace umožní i konání závěrečného soustředění přímo na Farmaceutické fakultě v Hradci Králové.

Za organizátory Vám přeji hodně úspěchů při hledání řešení

Mgr. Štefan Kosturko

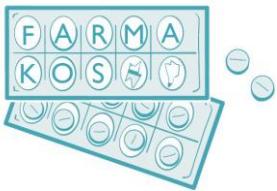
Jak odevzdávat řešení?

Řešení úloh vypracujte pro každou úlohu zvlášť do souboru Word a odešlete na e-mail farmakos@faf.cuni.cz. Do názvu souboru uveďte **číslo ročníku – číslo sady – číslo úlohy a své příjmení**, takže například **3-2-1-Příjmení**. Stejně jako název souboru vyplňte i předmět e-mailu, aby se autorům úloh lépe hledalo Vaše řešení. Pro každou úlohu zašlete nový e-mail.

Termín odevzdání úloh: 20. února 2023

Autor grafické podoby soutěžního zadání:

Magdalena Goldmannová (IG @magdalenagoldmannova)



Glukokortikoidy

Úloha 1 (20 bodů)

Júlia Minarovičová

Glukokortikoidy (GK) sú steroidné hormóny, ktoré sú nevyhnutné pre správnu funkciu ľudského tela, ale aj tela iných cicavcov. Podieľajú sa na viacerých fyziologických procesov. Hrajú dôležitú úlohu v procese látkovej premeny, rovnováhy elektrolytov a vody, podporujú imunitnú odpoveď, ovplyvňujú kardiovaskulárny systém, náladu, kognitívne funkcie, reprodukciu a vývoj plodu. Sú klúčové pre zvládanie stresu. Sú syntetizované hlavne v kôre nadobličiek spolu s aldosterónom (radíme ho medzi tzv. mineralokortikoidy, MC) a dehydroepiandrosterónom (DHEA), ktorý je prekurzorom testosterónu a estrogénu. GC, MC a DHEA znajajú pôsobením steroidogénnych enzymov v kôre nadobličiek v 3 zónach: zona glomerulosa, zona fasciculata a zona reticularis. Prekurzorom všetkých je cholesterol. Glukokortikoidy sú však čiastočne syntetizované aj v týmuse, cievach, mozgu a epitelnej bariére. Tie čo sú syntetizované v iných častiach tela ako nadobličky, majú však len lokálne účinky a do systémového účinku prispievajú len minimálne. Ich vylučovanie je riadené hypotalamo-hypofyzárnou reguláciou.

1. Popíšte akým spôsobom je riadené vylučovanie glukokortikoidov. Napíšte názvy hormónov a ktoré ovplyvňujú ich uvoľnenie.

Vylučovanie glukokortikoidov je riadené hypotalamo-hypofyzárnym systémom. Ten je súčasťou neuroendokrínneho systému, ktorý riadi ostatné endokrinné žľazy. Hypothalamus, ktorý je časťou diencephala vylučuje liberíny (kortikoliberín) a statíny (kortikostatín), ktoré regulujú uvoľnenie hormónov adenohypofýzy. Adenohypofýza je predný lalok hypofýzy a vylučuje adrenokortikotrópny hormón, ktorý stimuluje kôru nadobličiek k produkcií glukokortikoidov.

2. Popíšte mechanizmus účinku glukokortikoidov.

Glukokortikoidy pôsobia ako agonisti nukleárneho glukokortikoidného receptoru (GR). Jedná sa o ligandom-aktivované trankripčné faktory, ktoré regulujú transkripciu génov. Sú lokalizované v cytosole a do jadra vstupujú až po naviazaní ligandu. Účinky sa rozvíjajú behom niekoľkých hodín až dní. Okrem pôsobenia prostredníctvom GR je pre GK typické aj negenómové pôsobenie. Tieto účinky sa prejavujú už po niekoľkých sekundách či minútach od podania.

Ako už bolo spomenuté, glukokortikoidy mnohými mechanizmami zasahujú do látkovej premeny. Zasahujú do metabolizmu cukrov, tukov aj bielkovín.

3. Aká glukokortikoidy ovplyvňujú metabolizmus cukrov, tukov a bielkovín?

Cukry: znížená ulitilizácia glukózy a zvýšená glukoneogenéza z aminokyselín, ktorá vedie k hyperglykémií (zbýšená sekrécia inzulínu a zväčšenie depa glykokénu v pečeni).

Tuky: lipolýza, redistribúcia telesného tuku (tvár a abdominálna oblasť).

Bielkoviny: katabolický účinok, znížená syntéza v kostrovom svalstve.

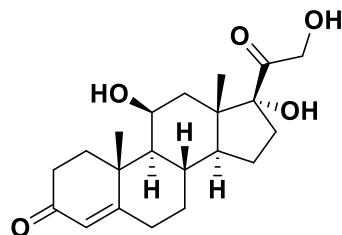


Glukokortikoidy majú široké spektrum účinkov, ktoré sú veľmi často využívané v terapií rôznych ochorení. Pôsobia imunosupresívne, protizápalovo, antiedematózne, antiemeticky atď. Pri terapii sa využívajú rôzne dávky, buď tzv. fyziologické nebo farmakologické (teda vyššie).

4. Napíšte aspoň 10 ochorení v ktorých terapií využívame glukokortikoidy.

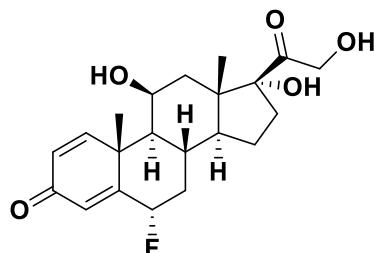
Glukokortikoidy možno využiť v terapií nasledujúcich ochorení: astma, CHOPN, alergie, reumatoidná artrítida, osteoartróza, ekzémy, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, mozgové edémy, nefrotický syndróm, systémový lupus, akútne záchvat dny, maligne a hematologické ochorenia. Majú taktiež široké využitie v transplantológii ako imunosupresívne liečivá. Možno ich použiť taktiež ako doplnok pri liečbe cytostatikami. Využitie majú taktiež pri substitučnej terapií adrenokortikálnej nedostatočnosti.

Čo sa chemickej štruktúry glukokortikoidov týka, základom je pregnan, 21-uhlíkatý steroidný skelet, ktorý môžete vidieť na obrázku nižšie. Pre výrazný glukokortikoidný účinok je nutné oxoskupina v polohe, dvojitá väzba v polohe 4, kyslíkový atóm v polohe 11 (11β -OH alebo oxoskupina) a β -ketolový postranný reťazec v polohe 17 β .

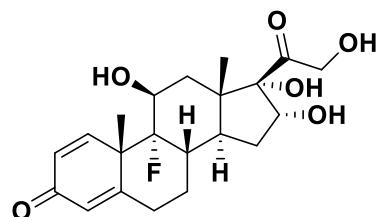


Základná štruktúra glukokortikodov

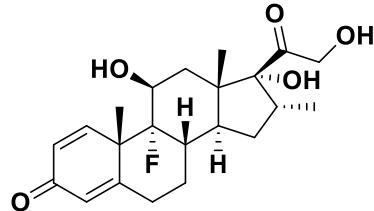
5. Pomenujte nasledujúce glukokortikoidy.



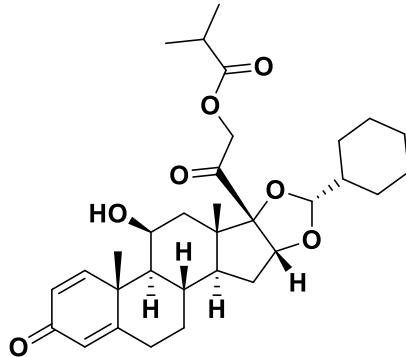
Fluprednisolon



Triamcinolon



Dexamethason



Ciclesonid

Avšak ako každá skupina liečiv, tak aj užívanie glukokortikoidov spôsobuje mnohé nežiadúce účinky.

6. Aké sú dlhodobé nežiadúce účinky, ktoré sa spájajú s terapiou kortikosteroidmi? Napíšte aspoň 8.

Medzi nežiadúce účinky glukokortikoidov patrí: hypertenzia, hyperglykémia, mesiačikovitá tvár, tenká koža, pomalé hojenie rán, náchylnosť k infekciám, osteoporóza, obezita, poruchy správania, exacerbácia vredovej choroby žalúdka, hirsutizmus, akné, amenorea, pokles potencia a libida u mužov, nespavosť, steroidná myopatia, steroidná kardiomyopatia atd.

Glukokortikoidy sú skupinou liečiv s rozmanitým dávkovaním. Niektoré diagnózy vyžadujú ich podanie v niekoľkých denných dávkach, pri iných sú dávky minimálne, často len niekoľko krát do týždňa.

7. Kedy ja počas dňa najvhodnejšie podať glukokortikoidy a prečo?

Najvhodnejšia doba k podaniu glukokortikoidov je pred 9:00 ráno. Toto podanie najviac kopíruje prirodzené vyplavovanie glukokortikoidov, ktoré sú syntetizované v čase potreby.



Přírodní látky v kosmetice a dermatologii

Úloha 2 (20 bodů)

Nikola Lebeková

Droga	Matečná rostlina a čeleď	Obsahové látky	Poznámka
Juglandis folium nebo Pericarpium juglandis	<i>Juglans regia</i> L. (Juglandaceae)	Hydrolyzovatelné ellagenové třísloviny; inositol; silice a hořčiny.	Z listů se izoluje hydrojuglon-4-β-glukosid (hydroxynaftochinonglukosid), který oxiduje na hydrojuglon a posléze na juglon , který (barví pokožku dohněda). Droga v kosmetologii k barvení vlasů a jako složka samoopalovacích krémů; dále při pří akné a ekzémech. Droga také ve formě nálevů vnitřně při průjmech, nebo ke koupelím (hemoroidy – také masti, krémy, gely, čípky, vlhčené ubrousky, pěny, tinktury a jiné).
Hamamelidis folium	<i>Hamamelis virginiana</i> L. (Hamamelidaceae)	Hydrolyzovatelné třísloviny, a to zejména gallotanin hammamelitanin (digalloylhammamelofuranóza) a jeho deriváty β- a γ-hammamelitanin a také ellagotanin a volná kyselina gallová; flavonoidy a saponiny.	Hemoroidy (koupele, masti, krémy, gely, čípky, vlhčené ubrousky, pěny, tinktury a jiné). Adstringentní pleťové vody. Jako venotonikum při zánětech žil, kůže a křečových žilách.
Quercus cortex	<i>Quercus robur</i> <i>Quercus patraea</i> (Fagaceae)	Kondenzované třísloviny; volná kyselina gallová a ellagová	Kůra je z mladších stromů (cca 20 let staré) – tzv. zrcadlová kůra. Třísloviny jsou lokalizovány v okolí mechanického prstence. Vnitřně při průjmech. Koupele při omrzlinách, popáleninách nebo hemoroidech (koupele, masti, krémy, gely, čípky, vlhčené ubrousky, pěny, tinktury a jiné).
Agrimoniae herba	<i>Agrimonia eupatoria</i> (Rosaceae)	Katechinové třísloviny ; flavonoidy (quercitrin); cholín; kyselina nikotinová a citronová; silice	Droga jako adstringens a stomachikum. Rovněž jak cholagogum . Adjuvantě u nemocí jater, žloutence a poruchách trávení. Přísada do koupelí nebo k obkladům při kožních onemocněních.
Coccionella	<i>Dactylopius coccus</i> (Dactylopiidae)	Anthrachinonové glykosidy – kyselina karmínová .	Drogou jsou usušené samičky uvedeného druhu. Z vodního extraktu kyseliny karmínové se získává karmín. Karmín (E120) k barvení potravin, kosmetiky nebo v cytologii jako barvivo . Rovněž jako analytický indikátor.
Chrysarobinum	<i>Andira inermis</i> (Fabaceae)	Chrysarobin – směs anthrachinonů; pryskyřice a hořčiny.	Chrysarobinum jako keratolytikum a antiseptikum. K léčbě lupénky, ekzémů a mykóz.



Ammeos fructus	<i>Ammi majus</i> (Apiaceae)	Furanokumariny (xanthotoxin, imperatorin, bergapten, isopimpinelin)	Prostředek k repigmentaci pokožky ve formě per os nebo zevně jako lihový roztok. Furanokumariny senzibilizují kůži k slunečnímu osvitu.
Hyperici oleum	<i>Hypericum perforatum</i> (Hypericaceae)	Naftodianthrony (protohypericin, hypericin , isohypericin, proto-pseudohypericin, pseudohypericin)	Připravuje se macerací květu v oleji na slunci po dobu 6 týdnů. Naftodianthrony mají fotodynamický účinek. Podpora hojení pooperačních jizev, na zanícené rány, hemoroidy a popáleniny a také na akné a ekzémy.
Solani dulcamarae stipites	<i>Solnum dulcamara</i> L. (Solanaceae)	Steroidní alkaloidy (tomatidenol, α- a β-solamarin, solasodin); steroidní saponiny, flanovoidy (aglykony: diosgenin, yamogenin).	Droga se užívá k mírnění příznaků ekzému .
Oenotherae oleum	<i>Oenothera biennis</i> L. <i>Oenothera lamarkiana</i> L. (Onagraceae)	Glyceridy kyseliny olejové, linolové a γ-linolenová; steroly (brassicasterol).	Olej se získává lisováním za studena nebo extrakcí. Skladuje se pod inertní atmosférou. Na atopický ekzém, lupénku, premenstruační syndrom nebo při revmatoidní artritidě. Na mírnění svědění kůže.
Cannabis oleum	<i>Cannabis sativa</i> L. (Cannabaceae)	Glyceridy kyseliny α- a γ-linolenové; γ-tokoferol.	Jako prevence KVS a neurologických onemocnění; antioxidační účinek; zlepšuje kvalitu kůže a nehtů; ovlivňuje metabolismus lipidů.
Azadirachti oleum	<i>Azadirachta indica</i> A. Juss. (Meliaceae)	Glyceridy kyseliny stearové, olejové, palmitové a linolové; oxidované tetranor-triterpeny (azadirachtin, azadirone, nimbin, nimbidin aj.)	Azadirachtin je velmi účinný proti mikrobům a plísním. Má také insekticidní vlastnosti a používá se jako přírodní pesticid proti mnoha zahradním škůdcům. Olej se může kombinovat s éterickými oleji pro ošetření podrážděné a problematické pokožky, včetně škrábanců a drobných oděrek. Výborně se hodí i na mykózy mezi prsty.
Lavandulae etheroleum	<i>Lavandula angustifolia</i> Mill. (Lamiaceae)	Silice (linalylacetát, linalol , lavandulyacetát, lavandulol)	Lokálně při bolestech kloubů a svalů (linalol má antiflogistické účinky prostřednictvím inhibice exprese mediátorů zánětu).
Melaleucae etheroleum	<i>Melaleuca alternifolia</i> (Maiden & Betche) Cheel <i>Melaleuca linariifolia</i> Smit <i>Melaleuca dissitiflora</i> F. Mueller (Myrtaceae)	Silice – terpineol, 1,8-cineol, p-cymen, limonen, sabinen a jiné.	Droga působí antimykoticky a antibakteriálně. Například na ošetřování pokožky při mykózách chodidel, záněty ústní dutiny a jiné.



Calendulae flos	<i>Calendula officinalis</i> (Asteraceae)	Flavonoidy (rhamnetin, kvercetin, rutin, narcisin); kalendulosidy (I, II, III, IV); saponiny, polysacharidy a karotenoidy.	Droga působí protizánětlivě , hojivě na kůži a sliznice, podporuje granulaci tkáně (saponiny a polysacharidy). Antibakteriální a antimykotické účinky. Vnitřně jako antiflogistikum a spasmolytikum.
Matricariae flos	<i>Matricaria chamomilla</i> L. (syn. <i>Matricaria recutita</i> L.) (Asteraceae)	Silice (chamazulen, α -bisabolol, farnesen, myrcen, kadinen); en-yn-dicykloether; flavonoidy (apigeninu, luteolinu, kvercetin); kumariny (herniarin a umbelliferon); hořčiny	Silice se získává destilací vodní parou (matricin se za zvýšené teploty rozkládá na kyselinu chamazulenkarboxylovou a ta spontánně dekarboxyluje na chamazulen). Droga jako spasmolytikum (flavonoidy) a karminativum. Antiflogistický účinek (chamazulen , α -bisabolol, farnesen). Ve formě nálevů, tinktur, obkladů, výplachů, ke koupelím, ve formě mastí.
Urticae herba	<i>Urtica dioica</i> <i>Urtica urens</i> (Urticaceae)	Flavonoidy (kaempferol, quercetin, isorhamnetin); deriváty kyseliny skořicové.	Droga se využívá zejména jako diuretikum (také lidově). Dále také k čištění mastné pleti, při bolestech kloubů a svalů. Ve svých žahavých trichomech obsahuje biogenní aminy jako například histamin, ACh, cholin, 5-HT.
Avenae fructus	<i>Avena sativa</i> L. (Poaceae)	Flavonoidy (triticin, apigenin, luteolin); deriváty kyseliny skořicové (aventramid A, B, C); steroidní saponiny (avenakosid A, B); lipidy a proteiny.	K léčbě slabších zánětů kůže nebo spálenin po slunci nebo na ošetřování omrzlin.
Gelée royale	<i>Apis mellifera</i> (Apidae)	Voda, bílkoviny, cukry, tuky, minerály, vitamíny a hromony.	Vzniká v hltanových žlázách včelích dělnic, které sní krmí larvy a královnu. Získává se odsáváním matečníků čtyř denních larev. V kosmetických přípravcích – výživa pleti, doplněk výživy, podpora hojení ran.
Aloe gel	<i>Aloë ferox</i> Mill. <i>Aloë vera</i> (L.) Burm.f. <i>Aloë Perryi</i> Baker <i>Aloë arborescens</i> Mill. (Xanthorrhoeaceae)	Polysacharidy, steroidy, saponiny, minerály, enzymy a AMK.	V mezofylu se nachází parenchymatické slizovité pletivo známé jako aloe gel. Působí antiflogisticky, hojivě, při nadměrném působení UV záření a na špatně se hojící rány (bércové vředy nebo popáleniny).



Chemická laboratorní technika

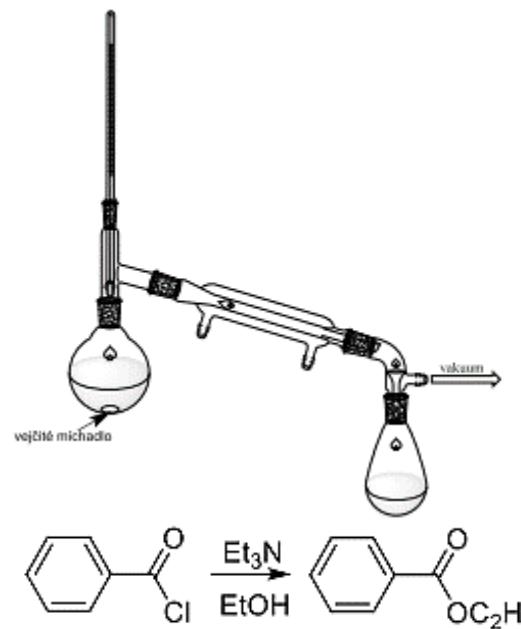
Úloha 3 (20 bodů)

Tadeáš Stein

Jistě víte, že jako absolventi farmaceutické fakulty nemusíte skončit pouze v lékárně, ale uplatníte se i v řadě chemických provozech. Kromě zručnosti člověk pro práci v laboratoři potřebuje i obecný přehled ve výpočtech a znalosti ze všech koutů chemiích věd. Všechna práce už je hotová a na vás teď už čeká jen teorie! Uvádějte postupy výpočtů.

Úkol 1

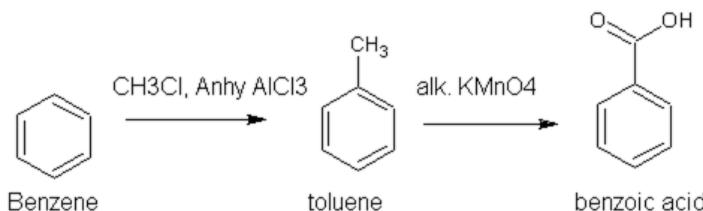
Pracovní postup: Ve 250 ml destilační baňce smísíme 50 ml 96% ethanolu ($\rho = 0,801 \text{ g.cm}^{-3}$) a 17 ml triethylaminu ($\rho = 0,726 \text{ g.cm}^{-3}$). V digestoři za intenzivního míchání pomalu přikapeme 11,6 ml výchozí látky ($\rho = 1,21 \text{ g.cm}^{-3}$). Poté baňku opatříme zpětným chladičem a reakční směs zahříváme (již mimo digestoř) v olejové lázně 30 minut při teplotě lázně 100 °C. Pak baňku ochladíme na laboratorní teplotu a rozpouštědlo vakuově oddestilujeme na vakuové odparce. Ke zbytku v baňce přidáme 50 ml chloroformu a v dělící nálevce postupně extrahujeme 3×30 ml vody, čímž odstraníme triethylammonium-chlorid. Organickou vrstvu následně vysušíme v uzavřené Erlenmeyerově baňce bezvodým síranem sodným (alespoň 15 minut), sušidlo odfiltrujeme pomocí nálevky přes smotek vaty, který následně ještě promyjeme malým množstvím chloroformu. Tuto filtrace provádíme do suché destilační baňky. Na rotační vakuové odparce odstraníme chloroform a zbytek vakuově předestilujeme.



1) Pojmenujte výchozí látku i produkt. Jaký je mechanismus reakce?

Benzoylchlorid a ethyl-benzoát (ethylester kyseliny benzoové). Reakce je esterifikace

2) Jak byste z benzenu připravili výchozí látku? Nakreslete reakční schéma s jednotlivými kroky.



3) Triethylamin přidáváme v nadbytku. V jakém reakčním poměru je vůči výchozí látce?



$$n = m/M \rightarrow 14/140,6 = 0,1\text{ mol} \quad 17,0726/101,2 = 0,12 \text{ mol} \quad 0,1:0,12 = \underline{\underline{5:6}}$$

4) Proč triethylamonium-chlorid přechází do vodné fáze a produkt nikoliv?

Náš produkt je neutrální nepolární látka a ve vodě je nerozpustná. Amoniové soli jsou polární s nábojem a přechází tak do polárního rozpouštědla – vody.

5) Praktický výtěžek reakce byl 7,78 g produktu. Kolik to je % z teoretického výtěžku?

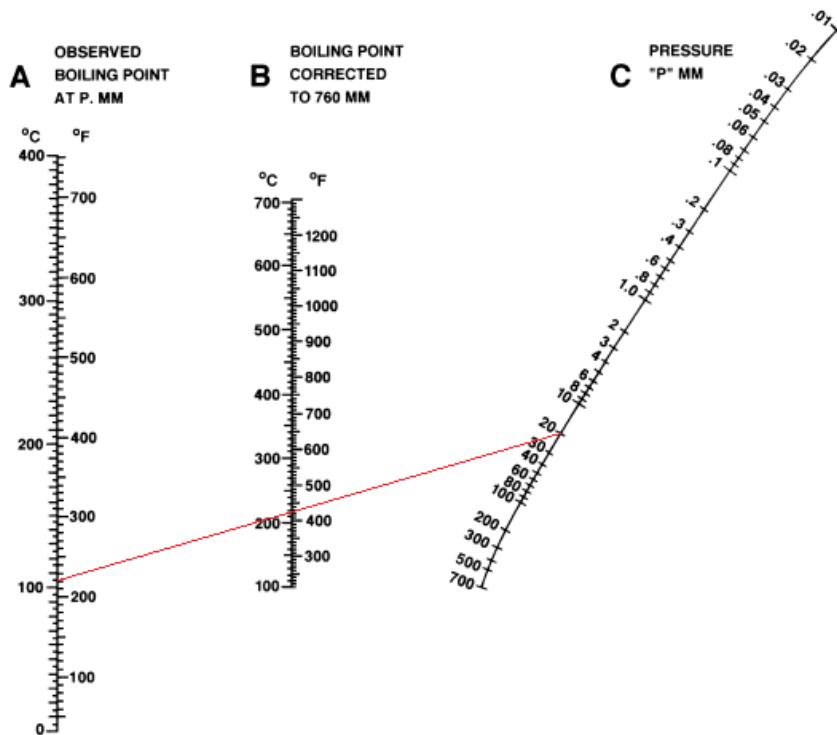
Teoretický výtěžek – $14 \cdot 150,2 / 140,6 = 14,96 \text{ g}$

Praktický výtěžek – 7,78 g $7,78 \cdot 100 / 14,96 = \underline{\underline{52\%}}$ z teoretického výtěžku

Náš produkt má vysokou teplotu varu ($219 - 221^\circ\text{C}$) a k pročištění tedy volíme destilaci za sníženého tlaku, díky které můžeme pracovat i za nižších teplot. Musíme se ale ujistit, že se nám opravdu destiluje náš produkt. Zjistíme to kontrolou teploty, na které se probíhající destilace ustálila. K aparatuře jsme připojili vakuometr a naměřili tlak v aparatuře 27 mbar.

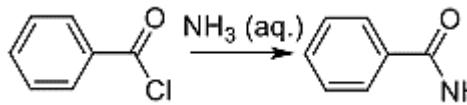
6) Proložením hodnot přímkou v tabulce určete novou teplotu varu produktu. (1 atm = 101325 Pa = 760 mmHg = 760 torr = 1,01325 bar)

$$0,027 \cdot 760 / 1,01325 = 20 \text{ mmHg}$$





Úkol 2



Pracovní postup: V digestoři smísíme v suché přikapávací nálevce x g výchozí látky se stejným objemem diethyletheru. Takto vzniklý roztok opatrně

nakapeme (stále v digestoři) do 30 ml intenzivně míchaného ochlazovaného (ledová lázeň) koncentrovaného (24%) roztoku amoniaku ve vodě (1000ml má 900g). Ihned vzniká suspenze benzamidu ve vodě. Po přidání veškerého roztoku ponecháme reakční směs reagovat ještě 15 minut, přičemž stále chladíme. Poté surový produkt odsajeme na Büchnerově nálevce a promyjeme (předem vychlazenou) ledovou vodou. Vzniklý produkt rozpustíme s co nejmenším množstvím vroucí vody s přídavkem aktivního uhlí, zfiltrujeme za horka a necháme vykristalizovat (již mimo digestoř).

- 1) Navázili jste 2,96 g produktu, což je 67,9% z teoretického výtěžku. Kolik gramů výchozí látky jste přidali v prvním kroku?

$$100 \cdot 2,96 / 67,9 = 4,36 \text{ g} \quad 4,36 \cdot 140,6 / 121,1 = \underline{5 \text{ g}}$$

- 2) V jakém poměru reaguje výchozí látka s amoniakem? (nezapomeňte na chování amoniaku ve vodě)

Nejprve musíme zjistit, kolik g 100% amoniaku máme.

$$30 \cdot 900 / 1000 = 27 \text{ g} \quad 27 \cdot 24 / 100 = 6,48 \text{ g}$$

Ve vodném prostředí NH_3 přechází do NH_4OH a do poměru proto bereme molární hmotnost hydroxidu

$$5 / 140,6 = 0,036 \quad 6,48 / 35 = 0,19 \quad 0,036 : 0,19 = \underline{1:5}$$

- 3) Proč před krystalizací přidáváme aktivní uhlí?

Aktivní uhlí je adsorbent, který je schopný na sebe vázat nečistoty z roztoku, které by se jinak mohly zaplést do struktury vznikajících krystalů.



Úkol 3



Pracovní postup: Odlijeme 100 ml 5% (m/V) roztoku kyseliny benzoové v toluenu a extrahuje ho v dělicí nálevce postupně 3×15 ml 10% roztoku hydroxidu sodného ($\rho = 1,109 \text{ g.cm}^{-3}$). Vodné frakce spojíme a opatrně okyselíme 20% roztokem kyseliny chlorovodíkové. Po přídavku kyseliny by měl mít roztok zřetelně kyselou reakci na indikátorový papírek. Roztok ochladíme v ledové lázni (směs vody a ledu; minimálně 20 minut) a následně odsajeme vyloučenou kyselinu benzoovou. Izolovanou kyselinu vysušíme a ev. změříme teplotu tání. Toluen, ze kterého jsme vytřepali kyselinu benzoovou, vytřepeme nejprve 10 ml 5% kyseliny chlorovodíkové ($\rho = 1,023 \text{ g.cm}^{-3}$) a pak postupně 3×10 ml vody. Tím zbabíme toluen jak zbytků hydroxidu sodného z předchozí operace, tak zbytků kyseliny. Poté jej vysušíme stáním nad bezvodým síranem sodným.

- 1) Kolik mililitrů kyseliny chlorovodíkové a vody potřebujeme k přípravě 20% roztoku, který zneutralizuje všechn použitý hydroxid sodný, kdyby byl ještě v 10% nadbytku? V digestoři máme k dispozici koncentrovanou kyselinu chlorovodíkovou (35%, $\rho = 1,18 \text{ g.cm}^{-3}$).

Nejprve vypočítáme, kolik gramů hydroxidu přidáváme do reakce

$$m = \rho \cdot V = 1,109 \cdot 45 = 49,905 \text{ g} - \text{hmotnost roztoku}$$

$$w = m_{\text{složky}} / m_{\text{roztoku}} \rightarrow m = 0,1 \cdot 49,905 = 4,99 \text{ g} \rightarrow \text{nadbytek } 10\% \cdot 4,99 \cdot 1,1 = 5,48 \text{ g}$$

Z rovnice vypočítáme, kolik potřebujeme 20% kyseliny

$$5,48 \cdot 36,46 / 40 = 5 \text{ g } 100\% \text{ kyseliny} \quad 100 \cdot 5 / 20 = 25 \text{ g } 20\% \text{ kyseliny}$$

Směšovací rovnici pak přeypočítáme, kolik potřebujeme 35% kyseliny

$$25 \cdot 0,2 = x \cdot 0,35 \quad x = 14,3 \text{ g} \quad 14,3 / 1,18 = \underline{\underline{12,1 \text{ ml kyseliny}}}$$

$$25 - 14,3 = \underline{\underline{10,7 \text{ ml vody}}}$$

- 2) Proč vždy přidáváme kyselinu do vody a ne naopak?

Míchání kyseliny s vodou je exotermní děj, tudíž při přidání vody do kyseliny by mohlo dojít k varu a vyprsknutí kyseliny.

- 3) Páry toluenu mají neurotoxiccké účinky. Jak se projevuje akutní a chronická intoxikace? Jak byste nadýchání toluenu řešili v laboratoři?

Páry toluenu působí narkoticky, způsobují bolesti hlavy, žaludeční nevolnost, dráždění očí a dýchacích cest. Chronická expozice vede k poruchám nervové soustavy, ztrátám paměti, trvalým bolestem, poškození mozečku.

Pokud se člověk nadýchá toluenu v laboratoři, odvedeme ho na čerstvý vzduch a příznaky často samy odezní.



Prehľad základnej imunológie

Úloha 4 (20 bodů)

Denisa Bučová

Imunológia nie je asi typický predmet, ktorý Vám napadne keď sa povie slovo farmácia. Avšak je to dôležitý predmet, s ktorým sa pri štúdiu stretnete a ktorý Vám vysvetlí základné deje, ktoré v organizme prebiehajú pri imunologickej reakcii. Informuje o fungovaní imunitného systému ako celku, s jeho rolou v homeostáze, a to ako za fyziologických tak za patologických podmienok. Dôležitý význam má imunologický výskum, najmä v oblasti zdravotníckej laboratórnej metodológie a pri prevencii a terapii chorôb.

1) Definuj pojem antigén. Aké sú základné 4 požiadavky aby látka spadala do kategórie antigén?

Antigén (Ag): látka prirodzeného či syntetického pôvodu, ktorú imunitný systém prostredníctvom receptorov na T lymfocytoch vyhodnocuje ako cudzie a navodzuje za pomoci imunitných mechanizmov špecifickú imunitnú odpoveď.

Požiadavky:

- biologické vlastnosti ≈ cudzorodosť (genetická odlišnosť príjemcu a zdroje Ag)
- fyzikálne vlastnosti (konformácia, náboj..)
- chemické vlastnosti (molekulová štruktúra, rozpustnosť...)
- veľkosť (molekulová hmotnosť minimálne 10 000).

2) Doplň chýbajúce slová do nasledovného textu, ktorý pojednáva o imunitnom systéme.

Imunitný systém: patrí k základným homeostatickým mechanizmom organizmu, kooperuje s ďalšími telovými sústavami (najmä CNS). Udržuje integritu organizmu, rozlišuje medzi pozitívnymi a negatívnymi vplyvmi vonkajšieho a vnútorného prostredia. Je tvorený imunokompetentnými bunkami sústredenými v lymfatických orgánoch a tkanivách, prípadne cirkulujú v obehu. Hlavní úloha: obranyschopnosť, autotolerancia, imunitný dohľad.

3) Imunitný systém tvoria dva základné typy imunity – špecifická a nešpecifická imunita. Do týchto dvoch kategórii prideľ nasledujúce pojmy, ktoré daný typ imunity charakterizujú.

získaná, adaptívna / vrodená

evolučne staršia / fylogeneticky mladšia

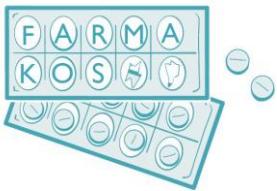
reaguje rýchlo (do pár min až hod) / reaguje pomaly (niekoľko dní až týždňov)

tvorba imunologickej pamäte / neschopnosť tvorby imunologickej pamäte

zložka bunková (fagocyty, žírne bunky, basofily...) / zložka bunková (T a B lymfocyty)

zložka humorálna (protilátky, cytokiny) / zložka humorálna (komplement, proteíny akútnej fázy...)

bariéry kože a slizníc / -



Nešpecifická	Špecifická
vrodená	získaná, adaptívna
evolučne staršia	fylogeneticky mladšia
reaguje rýchlo (do pár min až hod)	reaguje pomaly (niekoľko dní až týždňov)
neschopnosť tvorby imunologickej pamäte	tvorba imunologickej pamäte
zložka bunková (fagocyty, žírne bunky, basofily...)	zložka bunková (T a B lymfocyty)
zložka humorálna (komplement, proteíny akútnej fázy...)	zložka humorálna (protilátky, cytokiny)
bariéry kože a slizníc / -	-

- 4) Definuj pojem kolektívna imunita. Uved' príklad u akých dvoch ochorení sa dosiahla a koľko % populácie bolo imunizovaných pre jej dosiahnutie.

Pojem vyjadruje mieru preočkovanosti, ktorú daná populácia musí dosiahnuť, aby sa zastavil prenos daného agens v populácii. Predpokladom je, že očkovaná osoba je nie len chránená pred samotnou infekciou, ale taktiež túto infekciu nemôže preniesť na iné osoby.

Napr.: spalničky (90-95%), detská obrna (80-85%).

- 5) Doplň tajničku. Komplement je skupina krvných bielkovín, ktoré sa podieľajú na niektorých imunitných a alergických reakciách, ničení baktérií, uvoľňovaní histamínu, opsonizácie a iné. Patrí k nešpecifickej imunité. V organizme sa aktivuje buď tzv. klasickou, alebo alternatívou cestou; spájajú sa u aktivácie C3 zložky.

L	E	U	K	O	T	R	I	E	N	Y
C	Y	T	O	K	I	N	Y			
	L	Y	M	F	O	C	Y	T	Y	
	H	A	P	T	E	N				
A	N	A	F	Y	L	A	X	E		
			A	T	E	N	U	O	V	A
G	E	N	O	M	I	K	A		N	É
				E	L	I	S	A		
			M	O	N	O	C	Y	T	Y
K	E	R	A	T	I	N	O	C	Y	T
										Y

1. Látky vznikajúce z kyseliny arachidonovej činnosťou enzýmu lipoxygenasy. Sú uvoľňované napr. bielymi krvinkami ako účinné mediátory pri niektorých zápalových a alergických reakciách. Majú bronchokonstričný účinok, pôsobia chemotakticky atď.
2. Proteínové mediátory = solubilné informačné molekuly. Ovplyvňujú diferenciáciu, rast, aktiváciu buniek, zápal a obranyschopnosť.

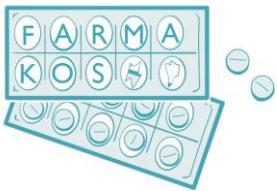


3. Typ bielych krvinek, radia sa medzi agranulocyty. V krvi zdravého dospelého človeka tvoria 24–40 % z celkového počtu všetkých bielych krvinek. Delia sa na T a B bunky, ktoré sú účinným nástrojom špecifickej imunity.
 4. Jednoduchá chemicky definovaná malá molekula, ktorá tvorí časť antigénu. Má vlastný epitop. Sama nemá imunogénne vlastnosti. Získava ich až po naviazaní na makromolekulu.
 5. Typ alergie s nadmernou reakciou imunitného systému na cudzorodú látku (alergén), proti ktorej je vytvorená protilátka. Väzbou tejto protilátky na príslušný alergén vzniká imunokomplex, ktorý spôsobuje vyplavenie látok poškodzujúcich organizmus napr. niektorých zložiek komplementu, histamínu a rýchly vznik príznakov (broncho a laryngospazmus...).
 6. Typ vakcíny, ktorá obsahuje oslabený (avšak živý) mikroorganizmus.
 7. Obor, ktorý má za cieľ genetické mapovanie, anotáciu genomu, porovnanie genomu.
 8. Sérologická metóda, slúžiaca k identifikácii antigénov a protilátkov. Je založená na kovalentnej väzbe molekuly enzymu na protilátku. Enzym katalyzuje chemickú premenu substrátu, ktorý je pridaný do reakčnej zmesi, na produkt, ktorý je farebný. Stanovuje sa spektrofotometricky alebo na základe fluorescencie.
 9. Najväčší druh bielych krvinek (konkrétnie agranulocytov), medzi ich funkcie patrí fagocytóza, schopnosť produkovať biologicky aktívne látky a prezentovať antigén.
 10. Bunky s nápadným cytoskeletom. schopné identifikovať škodlivé exogénne patogény a endogénne bunkové poškodenie prostredníctvom špecifického receptoru PRR. Sú schopné produkovať cytokiny IL-1, IL-6, TNF (prozápalové), a tiež IL-10 a TGF-β (významné v procesu hojenia).
- 6) Definuj pojem imunoglobulín (čo to je, z čoho sa skladá, akú má funkciu). Do akých 5 tried ich delíme ? Definuj jednotlivé triedy.**

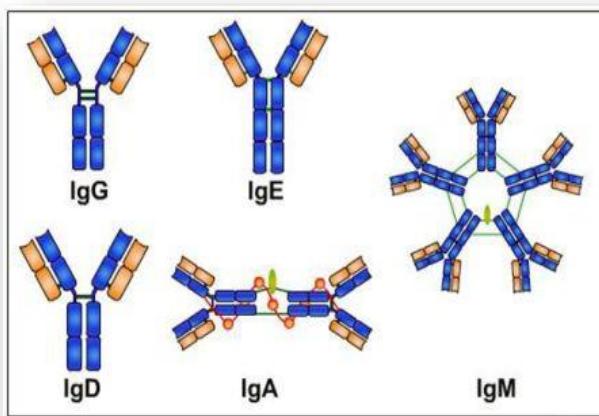
Imunoglobulin (Ig) – protilátka, bielkovinovej povahy (globin). Imunoglobuliny sú vytvárané plazmatickými bunkami vznikajúcimi z B lymfocytov po stretnutí s cudzorodým materiálom – antigénom, proti ktorému je následne špecializovaný príslušný Ig. Jeho funkciou je ochrana proti infekcií, zneškodňovanie toxínov, imunologický dozor nad vlastnými tkanivami organizmu a iné. Základnú štruktúru molekuly Ig tvoria 2 ľahké H (heavy), a 2 ľahké reťazce L (light), ktoré sú spojené disulfidickými mostíkmi. N-konce reťazcov predstavujú variabilnú časť molekuly, ktorá viaže antigen fragment Fab (antigen-binding), fragment Fc (crystallizable), ktorý obsahuje C-koniec molekuly, sprostredkováva ich biologickú aktivitu.

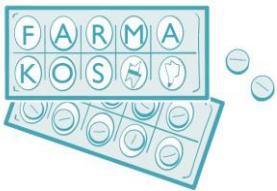
Triedy imunoglobulínov:

- **IgM** – tvorí sa ako prvý po strete s antigénom (Ag). Môže byť monomerný – povrch B-lymfocytov, alebo multimerný (pentamerný, hexamerný) – vznik po dozretí a antigénnej stimulácii. Pozitívny dôkaz IgM proti Ag poukazuje na akútnu infekciu. Funkcia: aktivácia komplementu, aglutinácia. Polčas rozpadu ($t\frac{1}{2}$): 5 dní. Koncentrácia c [g/l]: 0,9-2,5. Molekulová hmotnosť (Mr): 970 kDa.
- **IgA** – 2 formy: slizničné (dimer), sérové (monomer, dimer, trimer). 2 podtriedy: IgA1 (zo slizničných plazmocytov) – IgA2 (z kostnej drene). V slzách, slinách, na povrchu sliznič a v materskom mlieku. Neaktivuje komplement. Funkcia: opsonin – ochraňuje slizničné povrhy pred patogénmi, blokáda adhéznych molekúl. $t\frac{1}{2}$: 6 dní. c [g/l]: 0,9-3,5. Mr: 160 kDa.



- **IgG** – najvyššia koncentrácia v sére – c [g/l]: 8 -18. Sú 4 podtrydy: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4. Funkcia: chráni novorodenca, opsonin, neutralizácia toxínov, sekundárna imunitná odpoveď, aktivácia komplementu. t½: 7-21 dní. Mr: 150 kDa.
- **IgD** – monomér, malá afinita k Ag. V sére ho je málo - c [g/l]: 0,1. Funkcia: na povrchu B-lymfocytov tvorí receptor pre Ag – BCR (komplex niekoľkých bielkovín, umožňuje väzbu na špecifický Ag). Vyvoláva uvoľnenie histamínu a bazofilných leukocytov. Po väzbe na Ag sa spolupodieľa na rozvoji sennej nádchy, alergickej astmy. t½: 3 dni. Mr: 180 kDa.
- **IgE** – najnižšia koncentrácia – c [g/l]: $3 \cdot 10^{-5}$, najkratší t½: 2,5 dňa. Vo viazanom stave je omnoho stabilnejší ako voľný. Uplatňuje sa v obranných reakciach na parazitárne infekcie spôsobené červami. Je spojený s precitlivosťou, alergickými reakciami. Časť je viazaná na vysokoafinitívne receptory žírnych buniek a bazofilov. Uvoľňuje mediátory zápalu (degranuláciou žírnych buniek). Mr: 190 kDa.





Obecná farmakológia

Úloha 5 (20 bodů)

Júlia Minarovičová

Farmakológia (z gréckeho *pharmacon*=liečivo a *logos*=veda) je definovaná ako odbor, ktorého náplňou je štúdium účinku liečiv na organizmus. Za liečivo považujeme chemickú látku so známou štruktúrou, ktorá po podaní človeku vykazuje biologický efekt. Predpokladom je, že sa jedná o hlavný zamýšľaný liečebný účinok, ktorý vedie k pozitívному ovplyvneniu zdravia. Nemenej dôležitou súčasťou je aj štúdium toxicických a nežiadúcich účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť po interakcií liečiva s organizmom. Farmakológiu možno podľa rôznych kritérií rozdeliť na niekoľko „podoborov“. Účelné je práve delenie obsahu predmetu Farmakológia na obecnú a špeciálnu časť.

Obecná farmakológia zahŕňa najmä farmakodynamiku a farmakokinetiku liečiva, vrátane farmakokinetických základov dávkovania, farmakokinetického a farmakodynamického modelovania, klinických aspektov farmakodynamika a farmakokinetiky, farmokogenomiku, sféru preklinického a klinického hodnotenia liečiv, registrácie liečiv či farmakovigilancie. V tejto úlohe Vás čakajú všeobecné otázky z obecnej farmakológie, s ktorými sa určite v budúcnosti stretnete pri študovaní tohto predmetu.

1. Vysvetlite 2 základné pojmy: farmakokinetika a farmakodynamika.

Farmakokinetika štujuje osud liečiva v organizme, od procesu absorpcie, následne distribúciu v organizme, jeho metabolizmus až po exkréciu. Zjednodušene môžeme tvrdiť, že štujuje, čo urobí organizmus s liečivom.

Farmakodynamika naopak štujuje vplyv liečiva na organizmus a mechanizmy týchto účinkov. Zjednodušene sa jedná o štúdium toho, čo urobí liečivo s organizmom.

2. Vysvetlite pojem *first-pass* efekt? Napíšte príklad liečiva, ktoré ním prechádza.

First-pass efekt je typom presystémovej eliminácie, kedy dochádza k metabolizácii liečiva pred dosiahnutím systémovej cirkulácie (plasmy). First-pass efekt je významný pri liečivách ako je diazepam, midazolam, morfín, chlorpromazín, lidokoain či pethidín.

3. Vysvetlite výraz *bulk flow* (prostá filtrácia). Kde sa uplatňuje? Napíšte príklad.

Bulk flow je jedným zo spôsobov, ktorým látky prenikajú cez membrány. Jedná sa o rýchly prenik intracelulárnymi pórmami, ktorý sa uplatňuje najmä pri prestrepe látok z intravazálneho do extracelulárneho priestoru. Príkladom je glomerulárna filtrácia, kde k nemu dochádza fenestráciami kapilár v glomerule.

4. Napíšte aspoň 5 druhov plasmatických proteínov, ktoré sa uplatňujú v procese distribúcie liečiva.

Albumín, tranferin, ceruloplasmin, α -lipoproteíny, β -lipoproteíny, globulíny,...



5. Stručne popíšte jednotlivé fázy biotransformácie.

Metabolizmus xenobiotík zahŕňa 2 hlavné fázy. 1.fáza (nesyntetická) zahŕňa oxidáciu, redukciu, hydrolýzu, či iné reakcie ktoré vedú k zavedeniu polárnej funkčnej skupiny do molekuly liečiva. 2. fáza (syntetická) zahŕňa konjugáciu liečiva s endogénnou molekulou.

6. Napište minimálne 4 rôzne cesty, ktorými môže dôjsť k exkrécií liečiva z organizmu.

- Medzi hlavné exkrečné mechanizmy patrí:
 - biliárna exkrécia
 - glomerulárna exkrécia
 - exkrécia pľúcami.
- Medzi minoritné mechanizmy exkrécie patrí:
 - exkrécia slinami
 - exkrécia materským mliekom.

7. Doplňte tabuľku.

Typ nežiaduceho účinku	Anglický pôvod	Podstata nežiaduceho účinku	Príklad
Typ A	Augmented	NÚ závislé na dávke (vychádza z liečebného účinku, ktorý prejde do nežiaduceho)	Orálne antikoagulacia – krvácanie
Typ B	Bizzare	NÚ nezávislé na dávke (nemá súvislosť s liečebným účinkom liečiva)	Anafylaktická reakcie po podaní penicilínov
Typ C	Continuous	NÚ súvisiace s dĺžkou terapie	Osteonekroza čeľusti u bisfosfonátov
Typ D	Delayed	Oneskorené NÚ	Tarditívna dyskinézia u antipsychotík
Typ E	End of use	NÚ súvisiace s ukončením terapie	Úzkosť po vysadení benzodiazepínov
Typ F	Failure	Zlyhanie terapie	Zlyhanie účinku hormonálnej antikoncepcie Alebo imunosupresív v kombinácii s induktormi CYP3A4

8. Napište 4 základné typy receptorov.

Receptory možno rozdeliť do 4 skupín:

- ionotorópne receptory (ligandom otvárané iontové kanály)
- metabotrópne receptory (receptory sprážené s G-proteínom)
- receptory s kinázovou aktivitou
- nukleárne receptory



9. Stručne popíšte podstatu receptorových teórií: Okupačná receptorová teória a Frekvenčná receptorová teória.

- Okupačná receptorová teória: účinok dosiahnutý agonistom je závislý na počte obsadených receptorov.
- Frekvenčná receptorová teória: účinok je závislý na frekvenci vzniku komplex agonista-receptor (agonista je tým účinnejší, čím rýchlejšie komplexy vznikajú a zanikajú).

10. Stručne popíšte ciele jednotlivých fáz klinického testovania.

- **1.fáza** (prvé podanie človeku): zistenie znášanlivosti (detekcia NÚ), stanovenie základných farmakokinetických parametrov a predbežného dávkowania
- **2.fáza** (prvé podania chorému človeku v predpokladanej indikácii): posúdenie účinnosti a bezpečnosti, stanovenie indikácií, stanovenie dávkovacieho rozmedzia
- **3.fáza:** stanovenie účinnosti pri všetkých indikáciách v plnom dávkovom rozmedzí, stanovenie kontraindikácií a interakcií, stanovenie bezpečnosti a početnosti výskytu NÚ
- **4.fáza** (po zavedení liečiva na trh): sledovanie vzácnych NÚ, zistenie liekových interakcií, hodnotenie rôznych liekových foriem