

**UNIVERZITA KARLOVA**  
**FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra analytickej chémie



**Diplomová práca**

Využitie Ramanovej spektrometrie pre identifikáciu organických látok  
a ich rozlíšenie v reálnych vzorkách

Vedúci diplomovej práce: doc. PharmDr. Hana Sklenářová, Ph.D.

Hradec Králové 2019

Barbora Kubulková

### **Čestné prehlásenie**

Prehlasujem, že táto diplomová práca je mojím pôvodným autorským dielom. Všetka literatúra a ďalšie zdroje, z ktorých som pri spracovávaní čerpala, sú uvedené v zozname použitej literatúry a v práci riadne citované. Práca nebola využitá k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Hradci Králové 2019

Barbora Kubulková

## **Pod'akovanie**

Týmto by som chcela pod'akovať svojej školiteľke doc. PharmDr. Hane Sklenářovej, Ph.D za užitočné a cenné rady, odborné vedenie, čas, ochotu a trpezlivosť, ktoré mi venovala pri vypracovávaní tejto diplomovej práce. Veľké pod'akovanie patrí aj mojej rodine a priateľom za to, že počas celého štúdia ma podporovali a pomáhali v každej situácii.

## **ABSTRAKT**

Univerzita Karlova

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra analytickej chémie

Kandidát: Barbora Kubulková

Školiteľ: doc. PharmDr. Hana Sklenářová, Ph.D.

Názov diplomovej práce: Využitie Ramanovej spektrometrie pre identifikáciu organických látok a ich rozlíšenie v reálnych vzorkách

Náplňou tejto práce bolo testovanie a identifikácia vybraných liečivých prípravkov prostredníctvom Ramanovej spektrometrie. Testované látky boli hromadne vyrábané liečivé prípravky. Vzorky, ktoré bežne poznáme zo sortimentu lekárne sme rozdelili do skupín podľa terapeutických skupín a liekovej formy.

Prípravky boli zo skupiny antipyretik na prípravu horúcich nápojov, ďalej šlo o kĺbnu výživu vo forme granulátu a tabliet, vitamíny a analgetika vo forme pevných tabliet. Porovnávané boli tiež štruktúrne podobné látky.

Keďže pri Ramanovej spektrometrii využívame to, že ide o bezkontaktnú analýzu, vzorky neobalených tabliet boli merané aj cez ich garančné balenie - blistre. Liečivé prípravky vo forme granulátu boli merané priamo alebo rozpustené v destilovanej vode a analyzované ako roztoky.

Pre identifikáciu boli analyzované vzorky látok a ich spektrá porovnávané so štandardmi, nameranými za rovnakých podmienok.

## **ABSTRACT**

Charles University

Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Analytical Chemistry

Candidate: Barbora Kubulková

Supervisor: doc. PharmDr. Hana Sklenářová, Ph.D.

Title of diploma thesis: Application of Raman spectrometry for identification of organic substances and their differentiation in real samples

The objectives of the thesis were to perform analysis and identification of specific pharmaceutical products using Raman spectrometry. The analyzed products were bulk-produced pharmaceuticals. The samples, common sortiment in pharmacy, were divided into the groups based on the therapeutic class and dosage form.

The samples included antipyretics in the form of hot-drink preparations, joint nutrition in the form of granulates and tablets, vitamins and analgesics in solid dosage form – tablets. Also, structurally similar substances were compared.

Raman spectrometry is contactless analytical method, which allowed us to measure the samples of uncoated tablets via compliance packaging – blisters. The pharmaceuticals in the dosage form of granulates were analyzed directly or dissolved in the distilled water and analyzed as solutions.

The spectra of the analyzed samples were compared with spectra of the respective active substances.

## Obsah

1	Úvod .....	8
2	Cieľ práce .....	9
3	Teoretická časť .....	10
3.1	Ramanova spektrometria.....	10
3.2	Identifikácia spektier v Ramanovej spektrometrii .....	11
3.3	Praktické využitie Ramanovej spektrometrie.....	12
3.4	Výhody Ramanovej spektrometrie.....	13
3.5	Nevýhody Ramanovej spektrometrie.....	14
4	Experimentálna časť .....	15
4.1	Prístrojové vybavenie.....	15
4.2	Použité chemikálie .....	15
4.3	Stanovované vzorky .....	16
4.4	Príprava vzoriek .....	17
4.5	Postup merania .....	17
5	Výsledky a diskusia .....	18
5.1	Antipyretika-prášky na perorálny roztok (horúce nápoje).....	19
5.1.1	Identifikácia Ramanových spektier štandardov paracetamolu, fenylefrínu a kyseliny askorbovej .....	19
5.1.2	Identifikácia Ramanových spektier vo vzorkách horúcich nápojov .....	21
5.2	Kĺbna výživa .....	28
5.2.1	Identifikácia Ramanových spektier štandardov- methylsulfonylmethán, chondroitín, glukozamín.....	28
5.2.2	Identifikácia Ramanových spektier vo vzorkách kĺbnej výživy .....	30
5.3	Identifikácia v pevných liekových formách - tablety a granulát.....	36
5.4	Identifikácia látok s podobnou štruktúrou.....	52
5.4.1	Purínové bázy .....	52
5.4.2	Skopolamín a homatropín.....	54
6	Záver.....	56
7	Použitá literatúra.....	57

## **Zoznam použitých skratiek**

RS	Ramanova spektrometria
HVLP	Hromadne vyrábané liečivé prípravky
IČ	Infračervené spektrum

# 1 Úvod

Analytické metódy na identifikáciu látok sú stále v progrese, zdokonaľujú sa a nachádzajú praktické uplatnenia v mnohých oblastiach. Jedna z takýchto metód je tiež Ramanova spektrometria.

Hoci táto analytická metóda bola vyvinutá už v 20. storočí, do povedomia ľudí v Českej a Slovenskej republike sa dostala hlavne vďaka methanolovej afére. Ramanov spektrometer bol využívaný pri zaisťovaní nevyhovujúcich fliaš s alkoholom s vysokým obsahom methanolu.

Princípom metódy je skúmanie vibračných zmien molekúl. Na základe charakteristických funkčných skupín a väzieb, nám každá látka vykazuje určité spektrum. S následným porovnaním so štandardmi látok a pri zhodnosti charakteristických pásov, sme schopní dokázať prítomnosť identifikovaných látok, ktoré sú v prípravku v dostatočnej koncentrácii.

Postupne sa Ramanova spektrometria stáva viac využívanou metódou pri identifikácii látok, hlavne pre jej rýchlosť a jednoduchú prípravu skúmaných vzoriek.



## 2 Cieľ práce

Cieľom diplomovej práce bolo preukázať vhodnosť využitia Ramanovej spektrometrie pri identifikácii obsahových látok v liečivých prípravkoch u hromadne vyrábaných liečivých prípravkov z rôznych terapeutických skupín. Pri identifikácii boli merané štandardy daných obsahových látok a následne porovnávané spektrá s jednotlivými testovanými vzorkami liečiv. Pri hodnotení bola testovaná taktiež vhodnosť daného prístroja pre identifikáciu látok obsiahnutých v nízkych koncentráciách. Analýza prebiehala pri rôznych integračných časoch a pre zlepšenie analýzy boli pevné vzorky homogenizované.

### 3 Teoretická časť

#### 3.1 Ramanova spektrometria

Ramanova spektrometria (RS) patrí medzi nedeštruktívne analytické metódy. Začiatok RS siaha až do 20. storočia, ale uplatnenie nachádza hlavne v posledných desaťročiach. Názov nesie po indickom vedcovi Čandrašékharu Venkatau Ramanovi. Predmetom jeho výskumu bola hlavne akustika a optické metódy. Pri štúdiu, na molekulách kvapalín a na pevných látkach popísal jav neelastického optického rozptylu, ktorý je podstatou metódy a nesie meno Ramanov rozptyl. Za tento objav bol v roku 1930 ocenený Nobelovou cenou. Stal sa tak prvým nositeľom tohto významného ocenenia z ázijského kontinentu [1-4].



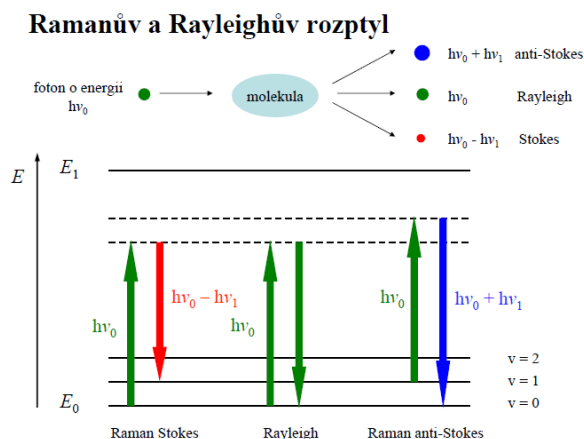
**Obrázok 1** C.V.Raman [3]

Princíp Ramanovho javu si vysvetľujeme nasledovne. Po ožiarení molekuly monochromatickým žiarením z laserového zdroja môže nastať niekoľko situácií. Časť žiarenia je látkou absorbovaná, časť prenikne bez nejakých následkov a časť je rozptýlená.

Rayleigov rozptyl je charakterizovaný pružnou zrážkou fotónu vystupujúceho zo žiarenia a molekulou skúmanej látky. Pri tejto zrážke sa molekula na krátky moment dostane do excitovaného stavu. Základný stav molekula dosiahne po pár sekundách a žiarenie, ktoré spôsobilo túto zmenu je ďalej rozptýlené. Uvoľnená energia fotónu je rovnaká ako pred zrážkou a rozptýlené svetlo má rovnakú vlnovú dĺžku [5,6].

Ramanov rozptyl popisuje nepružnú zrážku molekuly a fotónov zo žiarenia. Pri zrážke môžu fotóny zo zdroja stratiť alebo získať energiu. Preto žiarenie, ktoré po zrážke vystúpi zo vzorku bude mať rozdielnu vlnovú dĺžku ako žiarenie vstupujúce. Rozdiel frekvencií týchto žiarení označujeme ako Ramanov posun. Vo výsledku sa nám prejaví ako pás Ramanovho posunu určitej vlnovej dĺžky a intenzity [5-7].

Nepružná zrážka v molekule spôsobí vibračné zmeny a molekula sa dostáva do iných energetických hladín. Ak pri zrážke je molekula uvedená zo základneho stavu s energiou  $E_0$  do excitovaného stavu a po vyžiarení fotónu ostáva v hladine vyššej energie voláme to Stokesov rozptyl. Ak však molekula pred zrážkou je v hladine vyššej energie ako  $E_0$  a po rozptýlení má vyžiarený fotón viac energie hovoríme o anti-Stokesovom rozptyle [5-8].



**Obrázok 2** Schéma Ramanovho rozptylu [9]

### 3.2 Identifikácia spektier v Ramanovej spektrometrii

Po zmeraní skúmanej látky Ramanovým spektrometrom dostaneme spektrum, vďaka ktorému na základe pásov Ramanovho posunu vieme identifikovať danú látku. Hlavnou charakteristikou danej látky sú funkčné skupiny a ich väzbové usporiadanie v molekule.

Interpretácia Ramanových spektier je podobná ako interpretácia infračervených spektier (IČ), avšak intenzita pásov sa v jednotlivých spektrách navzájom líši. Je to spôsobené rozdielnym fyzikálnym princípom oboch spektrometrií [5,10,11].

Intenzita pásov v Ramanových spektrách súvisí so zmenou polarizovateľnosti molekuly. Intenzívnejšie pásy sú pre symetrické vibrácie molekúl než pre asymetrické.

Veľkú intenzitu dávajú pásy viacnásobných symetrických väzieb, napr.  $-C\equiv C-$ ,  $-C=C-$ ,  $-N=N-$ . Vzhľad spektier je teda ovplyvnený symetriou molekuly a symetriou jednotlivých vibračných pohybov [5,6].

Valenčné vibrácie silno polárnych  $-N-H$ ,  $-O-H$  väzieb dávajú veľmi silnú absorpciu v IČ, ale slabú intenzitu v RS. Karbonylové a karboxylové skupiny a aromatické zlúčeniny dávajú dobrú intenzitu ako v RS tak aj v IČ. U skupin ako sú  $O=C=O$ ,  $C-O-C$ ,  $N=C-N$ , atď., býva jedna symetrická a jedna asymetrická vibrácia. Ramanov spektrometer intenzívnejšie zobrazí symetrickú a asymetrická vibrácia bude intenzívnejšia v IČ spektre [5,10,11].

Ramanove spektrum sa často označuje aj ako „otlačok palca“ (fingerprint region). Jedná sa o rozsah spektra s Ramanovým posunom od 200 do 2000  $cm^{-1}$ . V tomto rozmedzí sa nachádzajú pásy popisujúce celkovú štruktúru molekuly. Pri porovnaní zameraných spektier, ktoré analyzujú celú molekulu, za rovnakých podmienok a fyzikálneho stavu látky, vieme následne identifikovať aj neznámu skúmanú látku [12,13].

### 3.3 Praktické využitie Ramanovej spektrometrie

RS patrí k veľmi vyhľadávaným a využívaným metódam. Tieto prístroje nájdeme v rôznych výskumných analytických centrách ale aj v iných oblastiach. Zvyšujúci sa záujem pre zlepšovanie kvality výrobkov v chemickom, farmaceutickom, potravinárskom a poľnohospodárskom priemysle vyvolal významný dopyt po RS, ako časovo menej náročnej metóde, využívanej v procese výroby a hodnotenia kvality [10,14].

Veľký význam majú pri výskume, vývoji a kontrole liečiv. Liečivá podávané pacientom musia byť hlavne bezpečné a účinné. Prípady, kedy sa k pacientom dostávajú falošné liečivé prípravky, ohrozujúce zdravie, nastávajú čoraz častejšie. S globalizáciou a rozvojom internetového obchodovania tento fenomén naďalej rastie. Laboratóriá na kontrolu liečiv zohrávajú aktívnu úlohu v boji proti falšovaným produktom. Podozrivá vzorka sa vo všeobecnosti analyzuje pomocou kombinácie niekoľkých rôznych metód. Analýza falšovaných liekov je vždy náročná, keďže zloženie takýchto vzoriek nie je vždy známe. Laboratóriá musia často vykonávať skúšky s obmedzeným množstvom vzorky. Je preto vhodné vybrať málo deštruktívnu metódu. RS je jednou z nich. Vďaka RS vieme identifikovať hlavné obsahové látky, vedľajšie, poprípade prímеси [4,16-20].

Analýza je možná u látok organických aj anorganických a ich zmesí, v pevnom, plynnom aj kvapalnom stave. Prístroj nedetekuje prítomnú vodu, neovplyvňuje nám výsledky skúmanej látky a tak sme schopní merať aj koncentrované vodné roztoky [2,5].

Zaujímavú oblasť výskumu tvorí využitie RS v medicínskej sfére a to v detekcii buniek in vivo. Táto metóda poskytuje informácie o bunkách v ich prirodzenom stave. Pri meraní spektier nie je potrebná biopsia a za pár sekúnd vieme získať dané spektrum. Zvláštny záujem v poslednej dobe má RS pri diagnostikovaní rôznych typov rakovinových ochorení. Napríklad rakovinové bunky mozgu majú nižší obsah lipidov a na základe tohto vieme spoľahlivo oddeliť zdravé tkanivo od toho zmeneného. Taktiež túto metódu okrem buniek a tkanív môžeme využiť vo virológii [2,21,22].

RS sa stala silným analytickým nástrojom na hodnotenie kvality potravín. Preskúmava sa najnovší pokrok v aplikácii metód na hodnotenie kvality v rôznych druhoch potravín vrátane mäsa, mliečnych výrobkov, oleja, nápojov, plodín, zeleniny a ovocia. Tieto analýzy majú odhaliť prípadné podvody a predaj nekvalitných potravín. Medzi príklady patrí napríklad substitúcia olivového oleja slabo rafinovaným arašidovým olejom. V poslednej dobe však trend predaja takýchto potravín za účelom vyššieho zisku narastá. V tejto sfére zakročila aj svetová zdravotnícka organizácia (WHO), sprísnila sa kritéria hodnotenia, pretože takýto predaj má negatívny vplyv na zdravie ľudí [23-25].

Keďže ručné spektrometre sú jednoduché na obsluhu a pomerne rýchlo vedia identifikovať obsahovú látku, túto skutočnosť využíva tiež moderná kriminalistika. Uplatňujú sa pri zaisťovaní pašovaných látok - väčšinou drog, analýze podozrivých látok na letiskových kontrolách alebo colných správach. Rozpoznávajú popríklad výbušninu, alebo rôzne iné látky nájdené napríklad pri haváriách, ktoré by mohli ohroziť zdravie ľudí. V tejto sfére ju tiež môžu využiť aj hasiči [26].

### **3.4 Výhody Ramanovej spektrometrie**

Využitie spektrometrických techník v podmienkach RS je výhodné, pretože analýzy sú rýchle, neinvazívne a jednoduché na prípravu vzoriek. Vzhľadom na použitie môžeme konštatovať široký záber skúmaných látok. Analýza je nedeštruktívna, dochádza k minimálnemu kontaktu so vzorkou a tým pádom ho nepoškodíme ani nijak neznehodnotíme, ako napríklad pri iných analytických metódach.

Meranie môžeme uskutočňovať aj v originálnych primárnych obaloch, ako sú napríklad plastové blistre u tabliet alebo priehľadné sklo pri tekutých liekových formách [2,4,18].

### **3.5 Nevýhody Ramanovej spektrometrie**

Hoci je táto metóda podstatne univerzálna, sú látky ktoré nie sme schopní touto metódou identifikovať. Medzi tieto skupiny látok patria niektoré kovy a väčšina nekovových prvkov, voda, bioatómové molekuly s iónovými či s iónovo polárnymi väzbami, bielkoviny, vysoko fluoreskujúce látky a ďalšie [27].

Stanoviť obsah nemôžeme u roztokov, ktoré nie sú úplne číre alebo sú charakteristicky sfarbené. O farebnosti brániacej v analýze, hovoríme tiež u pevných látok, ktoré sú tmavej farby alebo tvoria tmavé kryštály. Taktiež obsah poťahovaných tabliet v blistri nemôžeme určiť, pretože povrch týchto tabliet je farebný čo tiež znemožňuje analýzu obsahových látok vo vnútri [2,17].

## **4 Experimentálna časť**

### **4.1 Prístrojové vybavenie**

Disperzný prenosný Ramanov spektrometer i-Raman Plus (B&W Tek inc., Nicolet CZ s.r.o., Praha, Česká republika)

Excitačný laser s vlnovou dĺžkou 785 nm

Vláknó optickéj sondy

Držiak na optickú sondu a držiak na kyvetu

Detektor CCD poľa

Software pre spracovanie dát: Spektroskopický program BWSpec, od firmy B&W Tek inc.

### **4.2 Použité chemikálie**

Demineralizovaná voda: Vyrobená v zariadení Millipore, Merck, Praha, ČR

Paracetamol - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Kyselina askorbová - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Fenylefrín - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Methylsulfonylmethán - ACETRADE (99,73%)

Chondroitínsulfát - š. HS0601045

Glukosaminhydrochlorid - Fluka, Praha, ČR

Diklofenak - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Propyfenazón - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Ibuprofén - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Kofeín - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Theobromín - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Theofylín - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Skopolamín - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Homatropín - Sigma Aldrich, Praha, ČR

Zmesná vzorka 1 a 2-vytvorené z prípravku Gool

### 4.3 Stanovované vzorky

Na experimentálnu časť boli použité vzorky liečivých prípravkov zakúpených v lekární-HVLP. Prípravky boli zo skupiny antipyretik, horúce nápoje, s účinnými látkami- paracetamol, fenylefrín a kyselina askorbová.

Látky glukozamín, chondroitín a methylsulfonylmethán boli využívané pre identifikáciu v kĺbnej výžive. Ďalej boli analyzované prípravky, používané ako analgetika, s obsahovými látkami: ibuprofén, diklofenak, paracetamol, propyfenazón, kofeín. Kofeín a kyselina askorbová boli hodnotené aj samostatne.

Pre identifikáciu podobných látok boli testované purínové bázy- kofeín, theofylín a theobromín a tiež boli porovnávané dve látky- skopolamín a homatropín.

#### **Zoznam použitých prípravkov a ich výrobcov**

Coldrex horúci nápoj pre dospelých – SmithKline Beecham, S.A., Španielsko  
Coldrex horúci nápoj Junior – SmithKline Beecham, S.A., Španielsko  
Paralen Grip – Zentiva, k.s., Česká republika  
Theraflu – Novartis Consumer Health S.A., Švajčiarsko  
Coldrex tablety – Wrafton Laboratories Limited, Spojené Kráľovstvo  
Dona – ROTTAPHARM Ltd., Írsko  
Gool – ACRAF S.p.A., Taliansko  
Glukosamin Pharma Nord – Pharma Nord Praha s.r.o., Česká republika  
Proenzi – Proenzi s.r.o. Česká republika  
Ibalgin 200, Ibalgin 400, Ibalgin 600, Ibalgin fast – Zentiva, k.s., Česká republika  
Diclobene 50 – Merckle GmbH., Nemecko  
Flector – IBSA Farmaceutici Italia Srl., Taliansko  
Paralen 500 – Zentiva, k.s., Česká republika  
Paralen 125 – Zentiva, k.s., Česká republika  
Kinedryl – Noventis s.r.o., Česká republika  
Hroznový cukor Dr.Max – Dr.Max Pharma s.r.o. Česká republika  
Vitamín C Dr.Max. – Dr.Max Pharma s.r.o. Česká republika  
Ataralgin – Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Česká republika  
Valetol – Herbacos Recordati s.r.o., Česká republika  
Saridon – Delpharm Gaillard, Francúzsko



#### **4.4 Príprava vzoriek**

Pri tejto analytickej metóde je veľkou výhodou bezkontaktná analýza a to sme sa snažili využiť a aplikovať pri samotnom meraní našich vzoriek. Neobalené tablety sme merali priamo cez blistre alebo boli zhomogenizované a merané v sklenených vialkách, ako aj ostatné práškové liekové formy.

Prášky na prípravu horúcich nápojov sme merali už ako hotové liečivé prípravky v tekutej forme alebo bol prášok homogenizovaný v roztieracej miske a následne analyzovaný vo vialkách. Tekuté liečivé prípravky boli merané tiež v sklenených vialkách.

#### **4.5 Postup merania**

Najskôr boli zmerané štandardy látok pre identifikáciu vo vialke a spektrá boli zaznamenané v programe BWSpec. Na osi x máme hodnoty Ramanovho posunu a na osi y jeho intenzitu. Hodnoty charakteristických pásov látok boli zaznamenané do tabuliek. Následne boli analyzované vybrané vzorky HVLP. Porovnaním polohy a počtu pásov v spektrách štandardov a vzoriek sme identifikovali prítomné látky.

## 5 Výsledky a diskusia

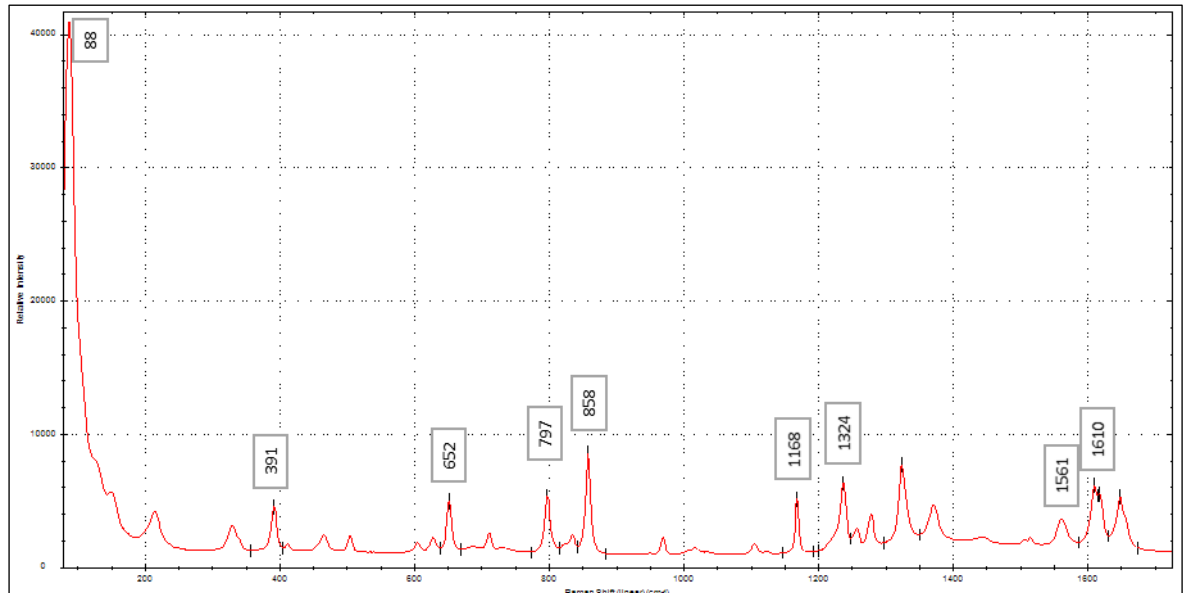
V tejto kapitole sú uvedené výsledky identifikácie účinných látok v liečivých prípravkoch a tiež identifikácia štruktúrne podobných látok. Vybrali sme liečivé prípravky a látky, v ktorých sme očakávali dobré odozvy pri Ramanovej spektrometrii. Meranie prebiehalo pri integračnom čase 5000 ms a 10000 ms.

Pri spracovaní sú uvedené najskôr spektrá jednotlivých štandardov potom spektrá prípravkov. Ich identifikácia je zhrnutá v tabuľkách. Vo väčšine prípadov identifikácia dopadla úspešne, ale boli tiež výsledky, kedy nebolo možné stanoviť dané látky. Problémom bola nízka koncentrácia alebo farebnosť stanovovanej zmesi.

## 5.1 Antipyretika-prášky na perorálny roztok (horúce nápoje)

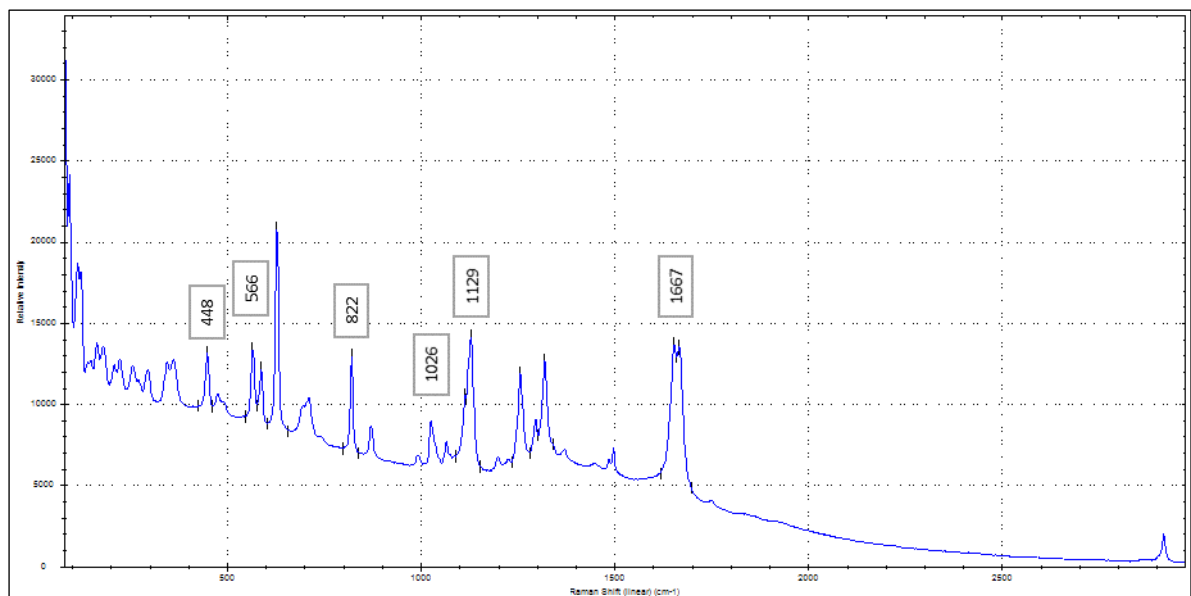
### 5.1.1 Identifikácia Ramanových spektier štandardov paracetamolu, fenylefrínu a kyseliny askorbovej

#### Paracetamol



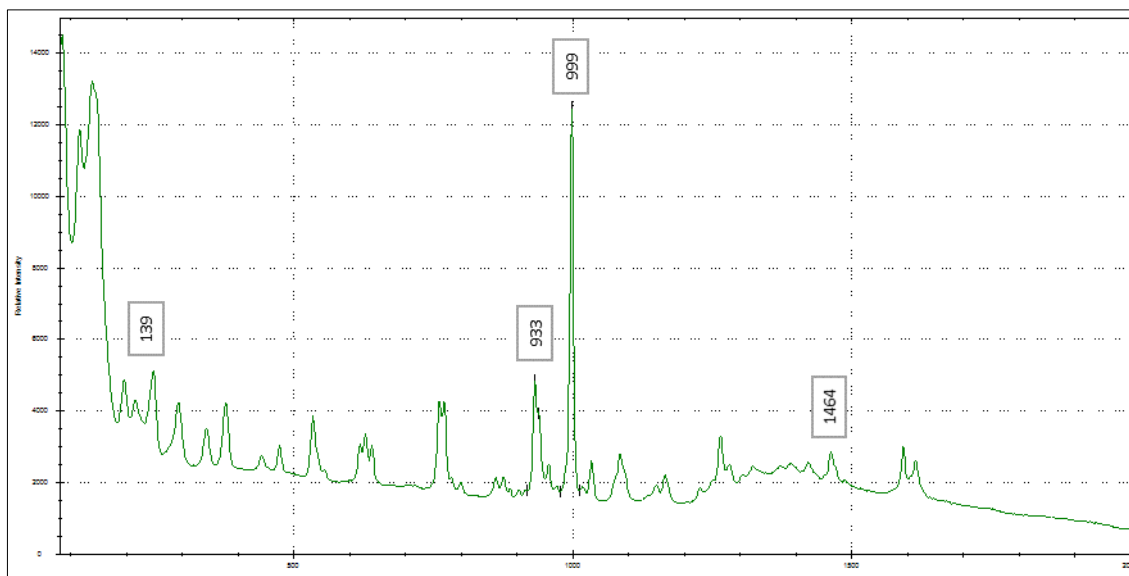
Obrázok 3 Ramanove spektrum paracetamolu pri 5000 ms

#### Kyselina askorbová



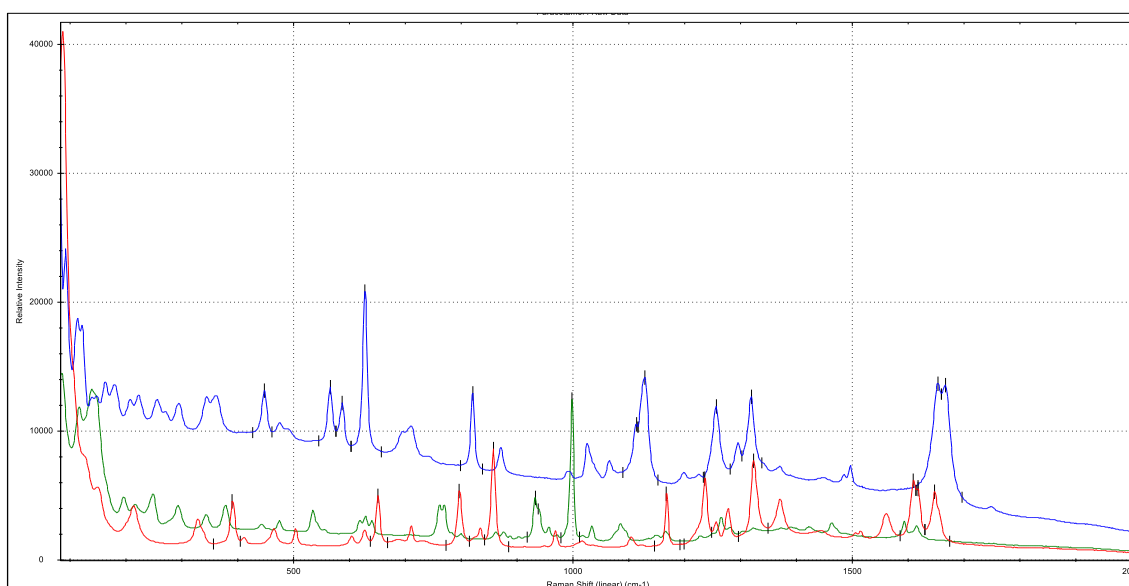
Obrázok 4 Ramanove spektrum kyseliny askorbovej pri 5000 ms

## Fenylefrín



Obrázok 5 Ramanove spektrum fenylefrínu pri 5000 ms

## Štandardy látok spolu



Obrázok 6 Ramanove spektrum paracetamolu (červená), kyseliny askorbovej (modrá) a fenylefrínu (zelená) pri 5000 ms

Tabuľka 1 Charakteristické pásy Ramanovho posunu štandardov

<b>Paracetamol</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561, 1610</b>
<b>Kyselina askorbová</b>	<b>448, 566, 588, 822, 872, 1026, 1114, 1129, 1498, 1667</b>
<b>Fenylefrín</b>	<b>139, 933, 999, 1035, 1086, 1464</b>

### 5.1.2 Identifikácia Ramanových spektier vo vzorkách horúcich nápojov

Pre identifikáciu účinných látok v reálnych vzorkách boli použité výsledky z merania pri 5000 ms a niekde pri 10000 ms kvôli lepšiemu rozlíšeniu. Zloženie horúcich nápojov sme identifikovali v ich roztokoch, ale kvôli zafarbeniu analýza nebola možná. Prášok bol prevedený do vialky a následne analyzovaný. Pre lepšiu identifikáciu boli vzorky aj zhomogenizované a to v mnohých prípadoch pomohlo.

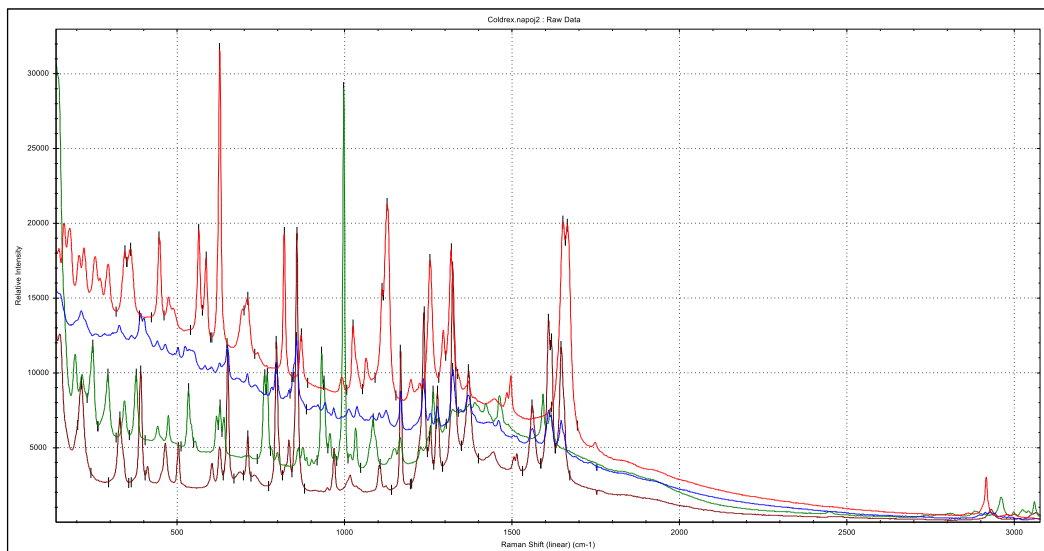
Po analýze vzoriek a porovnaní charakteristických pásov boli výsledky zaznamenané do tabuľky. Paracetamol bol identifikovaný vo všetkých vzorkách na rozdiel od kyseliny askorbovej a fenylefrínu. S najväčšou pravdepodobnosťou neboli identifikované kvôli nízkej koncentrácii.

**Tabuľka 2** Výsledky analýzy pásov Ramanovho posunu štandardov a vzoriek

	<b>Paracetamol</b>	<b>Kyselina askorbová</b>	<b>Fenylefrín</b>
<b>1.Coldrex horúci nápoj-dospelý</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561</b>	neidentifikované	neidentifikované
<b>2. Coldrex horúci nápoj-dospelý-zhomogenizovaný</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561</b>	2917	neidentifikované
<b>3. Coldrex horúci nápoj Junior</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324</b>	neidentifikované	neidentifikované
<b>4. Coldrex nápoj Junior-zhomogenizovaný</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324</b>	neidentifikované	neidentifikované
<b>5.Paralen Grip-nápoj</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324</b>	neidentifikované	<b>1086, 1464</b>
<b>6.Paralen Grip-nápoj-zhomogenizovaný</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324</b>	neidentifikované	<b>940, 1086, 1464</b>
<b>7.TheraFlu nápoj</b>	<b>88, 1237, 1324</b>	<b>1129</b>	<b>1464</b>
<b>8.TheraFlu nápoj-zhomogenizovaný</b>	<b>88, 1237, 1324</b>	<b>1129</b>	<b>1464</b>

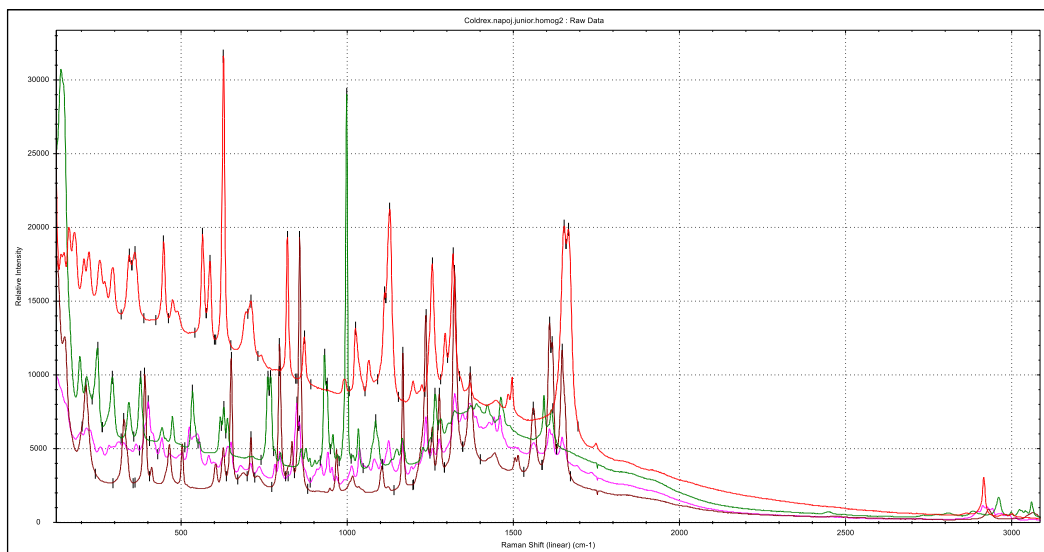
## COLDREX horúci nápoj pre dospelých

Jedno vrečko obsahuje liečivá: paracetamol 750 mg, fenylefríniumchlorid 10 mg, kyselina askorbová 60 mg. Pomocné látky v prípravku sú sacharóza, kyselina citrónová bezvodá, sodná soľ sacharínu, dihydrát citronanu sodného, chinolínová žltá, citrónová aróma.



**Obrázok 7** Ramanove spektrum prípravku COLDREX horúci nápoj pre dospelých (modrá), paracetamol (hnedá), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (zelená) pri 10000 ms

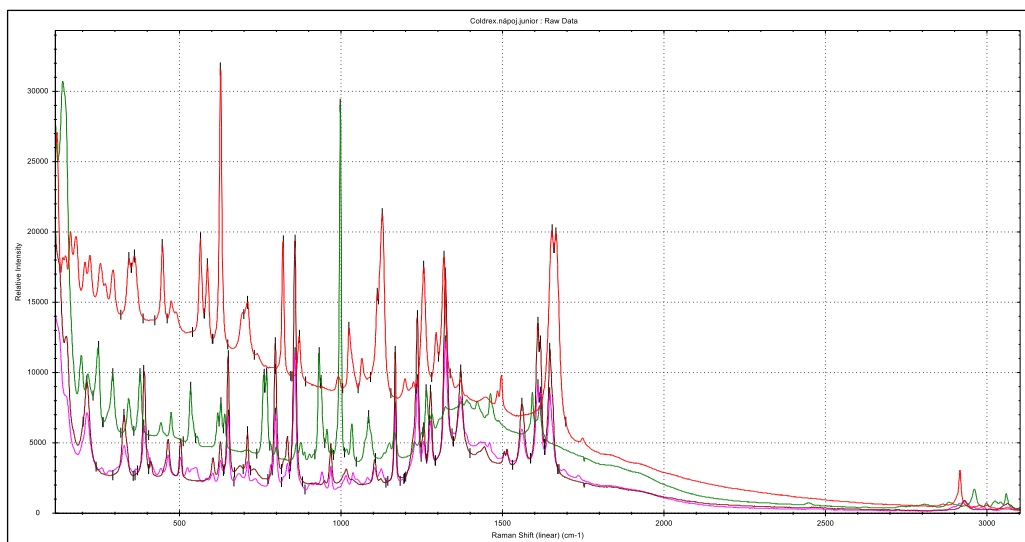
## COLDREX horúci nápoj pre dospelých – zhomogenizovaný



**Obrázok 8** Ramanove spektrum prípravku COLDREX horúci nápoj pre dospelých-zhomogenizovaný (ružová), paracetamol (hnedá), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (zelená) pri 10000 ms

## COLDREX horúci nápoj Junior

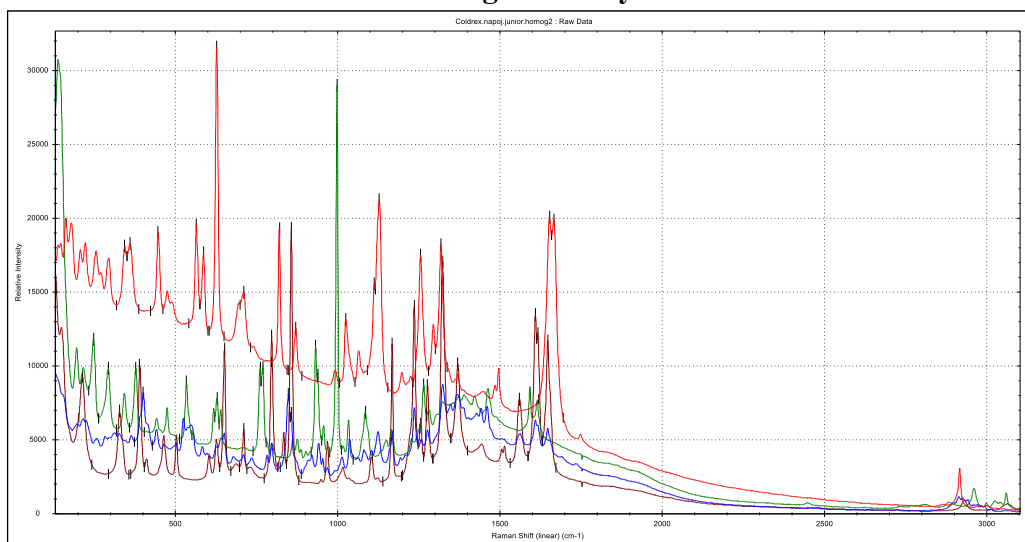
Jedno vrecko (3 g) obsahuje liečivá: paracetamol 300 mg, kyselina askorbová 20 mg, fenylefríniumchlorid 5 mg. Pomocné látky sú sacharóza, kyselina citrónová bezvodá, citronan sodný, kukuričný škrob, citrónová príchuť PHS-163671, cyklamát sodný, sacharín, sodná soľ dihydrát, kurkumín (E100), oxid kremičitý bezvodý.



**Obrázok 9** Ramanove spektrum prípravku COLDREX horúci nápoj Junior (ružová), paracetamol (hnedá), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (zelená) pri 5000 ms

Pri 5000 ms boli identifikované pásy Ramanovho posunu lepšie viditeľné.

## COLDREX horúci Junior – zhomogenizovaný

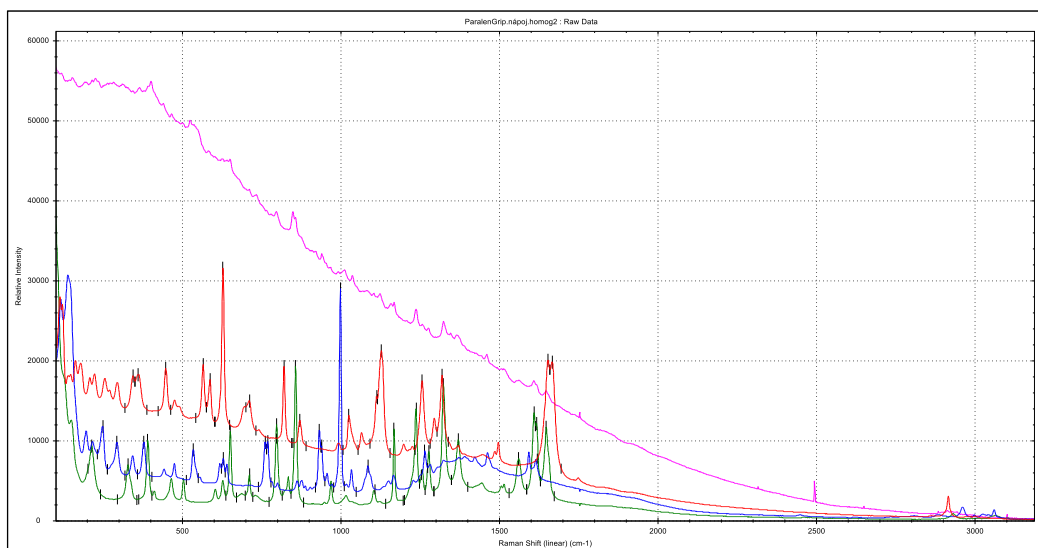


**Obrázok 10** Ramanove spektrum prípravku COLDREX horúci nápoj Junior-zhomogenizovaný (modrá), paracetamol (hnedá), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (zelená) pri 10000 ms

## Paralen grip-citrón

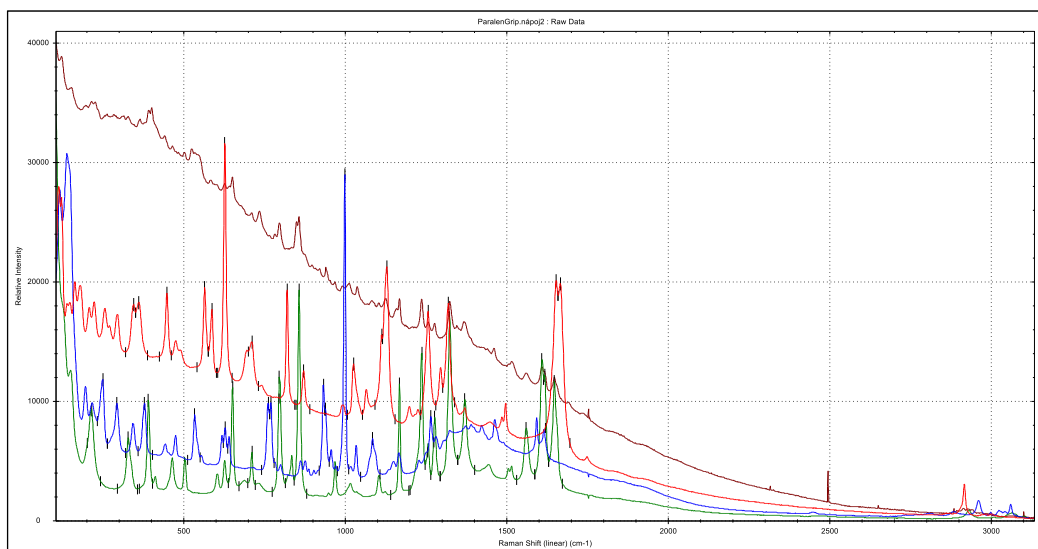
Jedno vrečko obsahuje 650 mg paracetamolu a 10 mg fenylefríniumchloridu. Ako pomocné látky sú uvádzané kyselina askorbová, sacharóza, citronan trisodný, kyselina citrónová, kyselina vínna, prírodná citrónová aróma v prášku, aspartám, citrónová aróma v prášku, povidón 25, farbivo z podzemku kurkumy dlhej.

Obsahové látky tohto prípravku nebolo možné identifikovať kvôli farebnosti.



**Obrázok 11** Ramanove spektrum prípravku Paralen grip (ružová), paracetamol (zelená), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (modrá) pri 10000 ms

## Paralen grip citrón – zhomogenizovaný



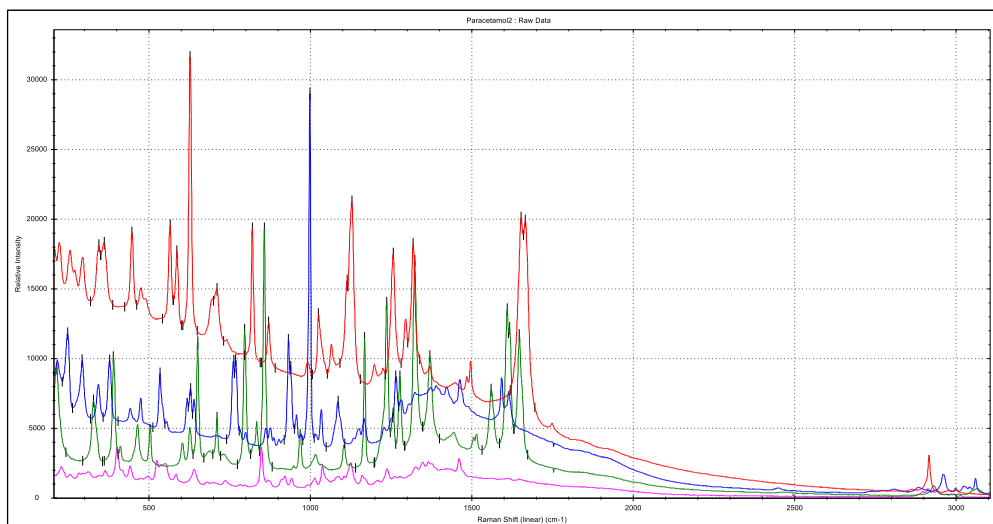
**Obrázok 12** Ramanove spektrum prípravku Paralen grip zhomogenizovaný (hnedá), paracetamol (zelená), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (modrá) pri 10000 ms



## Theraflu

Jedno vrečko obsahuje liečivá: paracetamol 325 mg, kyselina askorbová 50 mg, feniramíniumhydrogénmaleinát 20 mg, fenylefríniumchlorid 10 mg. Pomocné látky sú uvedené nasledovne: bezvodá kyselina citrónová, trinátriumcitrát, kyselina jablčná, fosforečnan vápenatý, sacharóza, oxid titaničitý (E 171), farbivo oranžová žltá (E 110), farbivo chinolínová žltá (E 104), citrónová aróma.

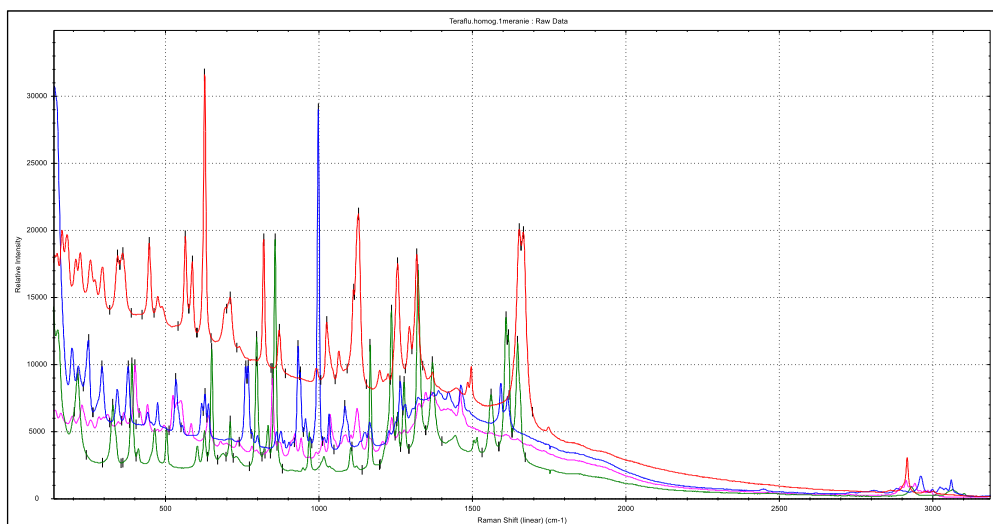
Zle identifikovateľné kvôli farebnosti prípravku.



**Obrázok 13** Ramanove spektrum prípravku Theraflu (ružová), paracetamol (zelená), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (modrá) pri 10000 ms

## Theraflu – zhomogenizovaný

Aj v tomto prípade bola ťažšia identifikácia obsahových látok.

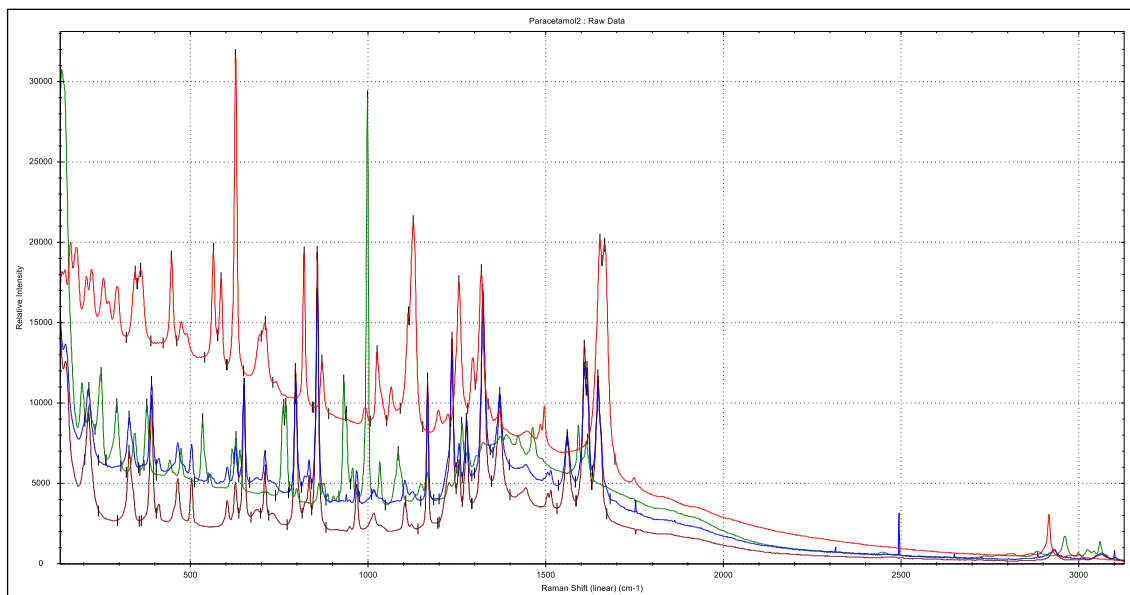


**Obrázok 14** Ramanove spektrum prípravku Theraflu zhomogenizovaný (ružová), paracetamol (zelená), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (modrá) pri 10000 ms

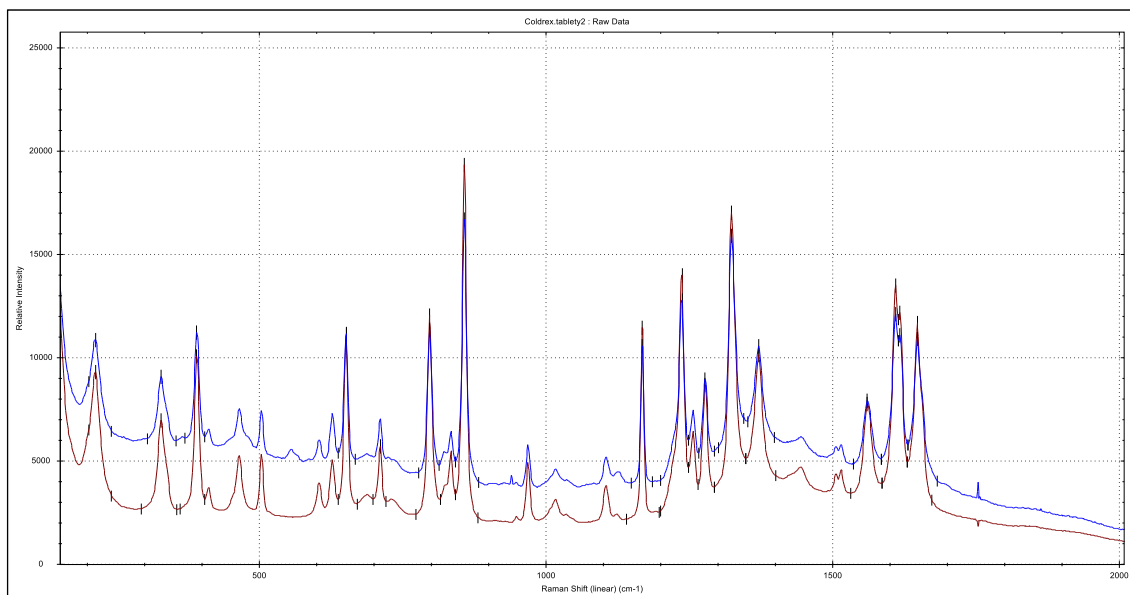
## Tablety Coldrex

V rámci tejto skupiny boli analyzované i tablety COLDREX.

Jedna tableta obsahuje: paracetamol 500 mg, kofeín 25 mg, fenylefríniumchlorid 5 mg, monohydrát terpínu 20 mg, kyselina askorbová obalená ethylcelulózou 38 mg (zodpovedá kyseline askorbovej 30 mg). Pomocné látky sú rozpustný škrob, povidón, sorbitan draselný, laurylsíran sodný, žlt' oranžová (E110), kyselina stearová, mastenec, kukuričný škrob.



**Obrázok 15** Ramanove spektrum tablety Coldrex (modrá), paracetamol (hnedá), kyselina askorbová (červená), fenylefrín (modrá) pri 10000 ms



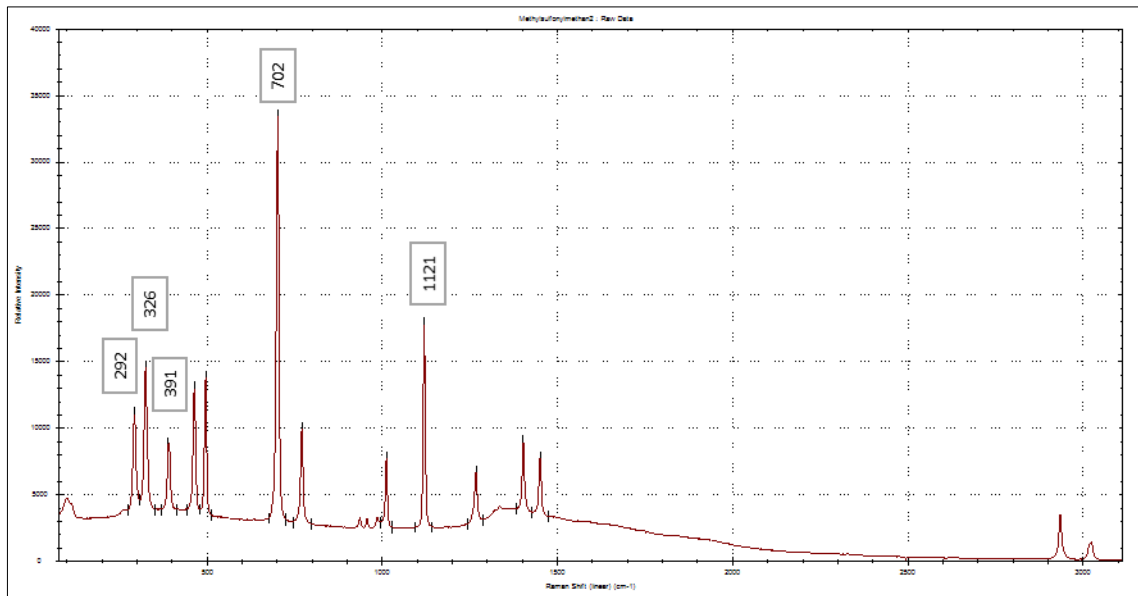
**Obrázok 16** Ramanove spektrum tablety Coldrex (modrá), paracetamol (hnedá) pri 10000 ms

Paracetamol bol v tomto vzorku identifikovaný, a však kvôli malému obsahu kyseliny askorbovej a fenylefrínu neboli tieto látky nájdené. Nevykazovali žiadne zhodné pásy Ramanovho posunu. Vďaka obrázku číslo 16 je možné s istotou identifikovať obsah paracetamolu v tablete. Sú jasne identifikované pásy a zhodujú sa v hodnotách **88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1610, 1648**.

## 5.2 Kĺbna vĺyiva

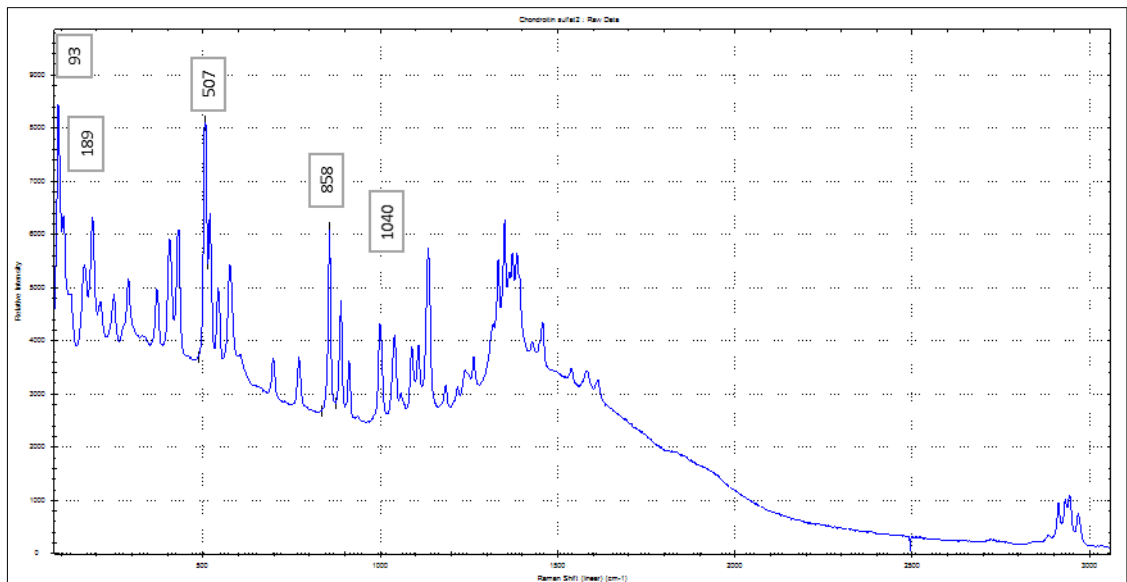
### 5.2.1 Identifikácia Ramanovych spektier štandardov- methylsulfonylmethán, chondroitín, glukozamín

#### Methylsulfonylmethán



Obrázok 17 Ramanove spektrum štandardu látky methylsulfonylmethán pri 10000 ms

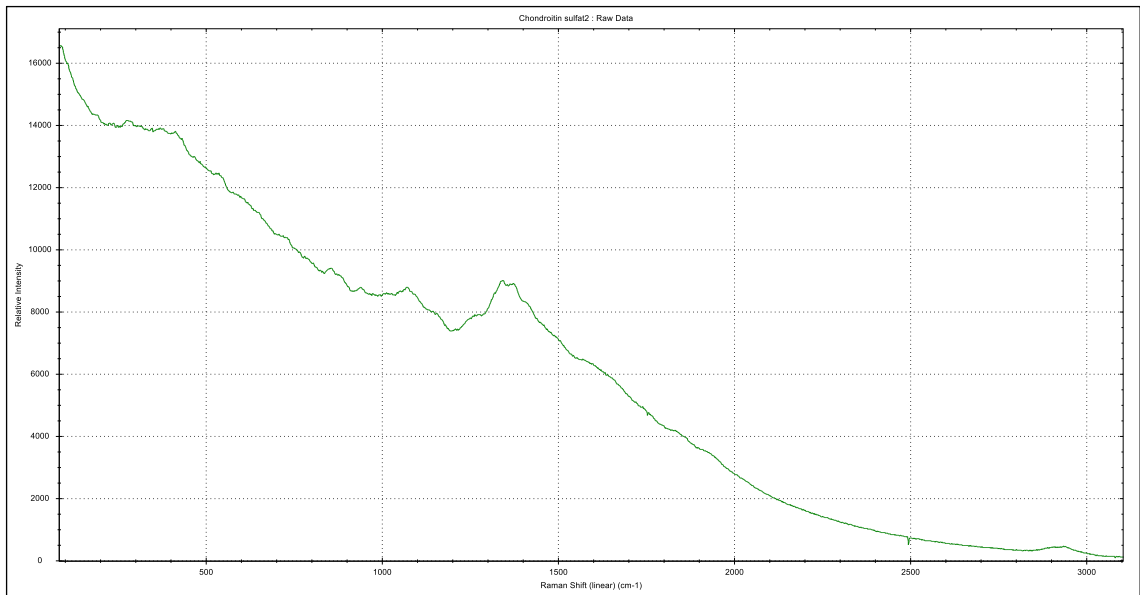
#### Glukozamín



Obrázok 18 Ramanove spektrum štandardu látky glukozamín pri 10000 ms

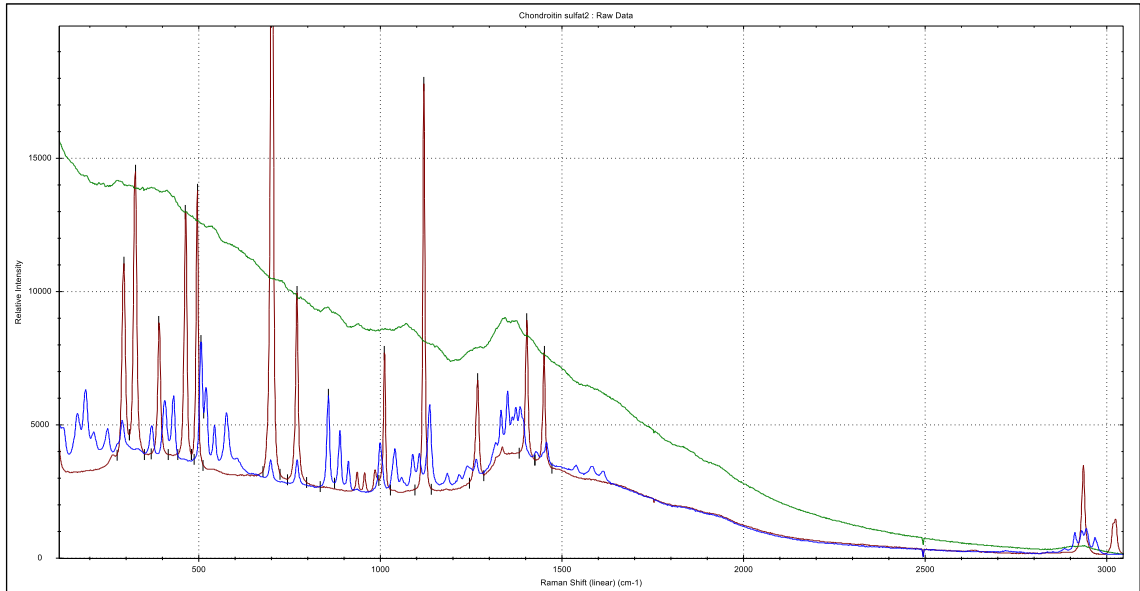
## Chondroitín

Spektrum tejto látky je zle rozlíšené a nebolo možné ho identifikovať.



Obrázok 19 Ramanove spektrum štandardu látky chondroitín pri 10000 ms

## Štandardy látok pre identifikáciu v kĺbnej výžive



Obrázok 20 Ramanove spektrum štandardov látok – chondroitín (zelená), methylsulfonylmethán (hnedá), glukozamín (modrá) pre identifikáciu v kĺbnych výživách pri 10000 ms

**Tabuľka 3** Charakteristické pásy Ramanovho posunu štandardov

<b>Methylsulfonylmethán</b>	<b>292, 326, 391, 464, 497, 702, 772, 1121</b>
<b>Chondroitín</b>	Zle identifikovateľné
<b>Glukozamín</b>	<b>93, 189, 507, 858, 1040, 1090, 1137, 1333</b>

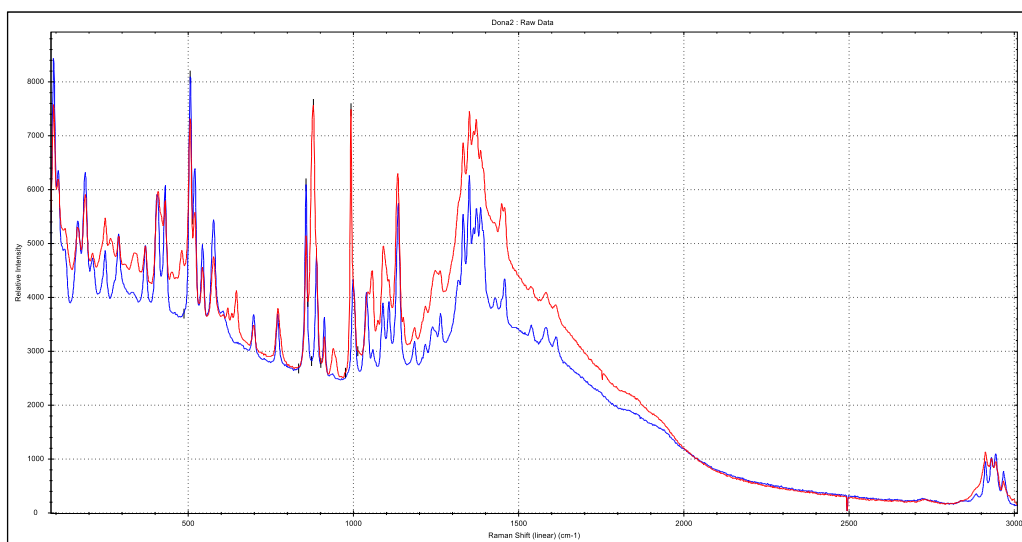
### 5.2.2 Identifikácia Ramanových spektier vo vzorkách kĺbnej výživy

Po zmeraní štandardov látok a daných prípravkov boli porovnané spektrá a vyhodnotené rovnaké pásy Ramanovho posunu podobne ako v prípade antipyretik. Meranie prebiehalo pri integračnom čase 10000 ms. Vzorky kĺbnej výživy boli vo forme tabliet alebo práškov. Boli hodnotené tri monokomponentné HVLP s látkou glukozamín. Táto látka bola identifikovaná tiež v modelových zmesných vzorkách, vytvorených z prípravku Gool s rôznym množstvom glukozamínu.

Analyzovaný bol tiež prípravok Proenzi, ktorý obsahuje viac účinných látok. Vo všetkých prípravkoch boli dobre viditeľné spektrá a identifikácia prebehla úspešne.

#### Prípravok Dona

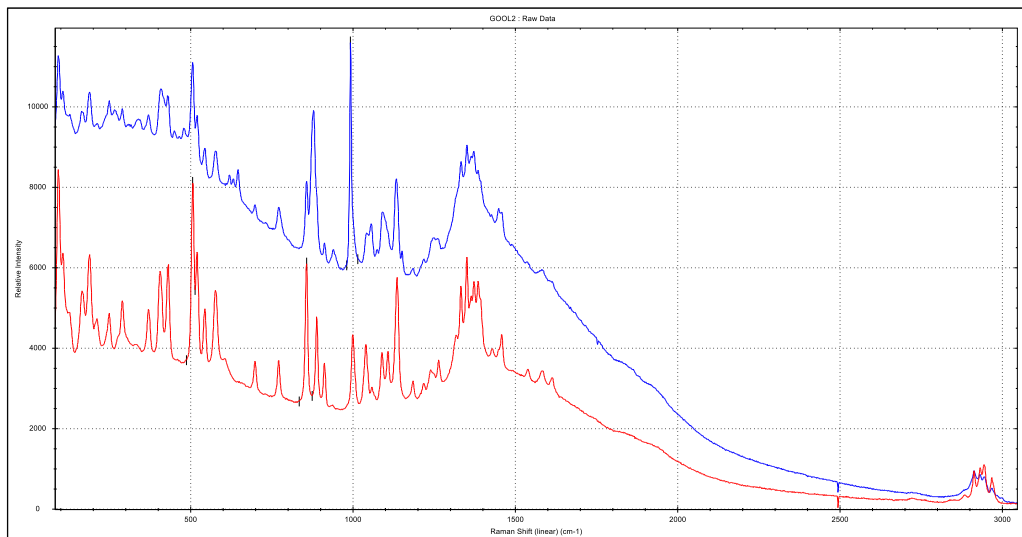
Prípravok Dona v jednom sáčku obsahuje 1500 mg glukozamín sulfátu čo odpovedá 1178,0 mg glukozamínu a ďalšie pomocné látky-aspartám (E951), makrogol 4000, bezvodá kyselina citrónová (E 330), sorbitol (E 420)



**Obrázok 21** Ramanove spektrum prípravku Dona (červená) a glukozamín (modrá) pre identifikáciu v kĺbnych výživách pri 10000 ms

## Prípravok Gool

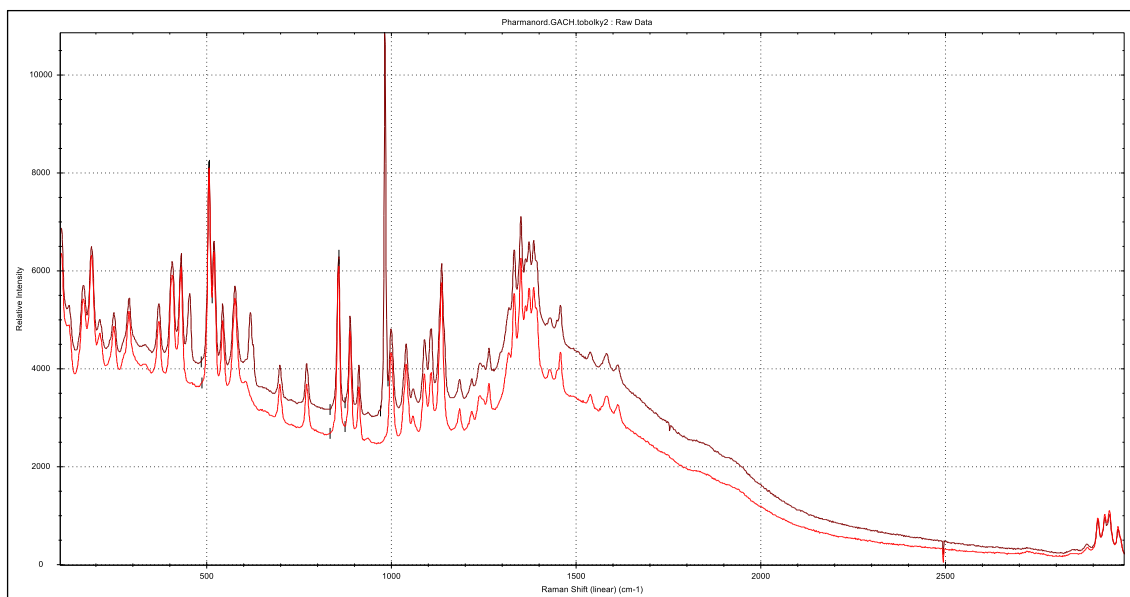
Prípravok Gool v jednom sáčku obsahuje 1500 mg glukozamín sulfátu čo odpovedá 1178,0 mg glukozamínu a ďalšie pomocné látky- aspartám (E951), makrogol 6000, bezvodá kyselina citrónová (E 330), sorbitol (E 420).



**Obrázok 22** Ramanove spektrum prípravku Gool (modrá) a glukozamín (červená) pre identifikáciu v kĺbných výživách pri 10000 ms

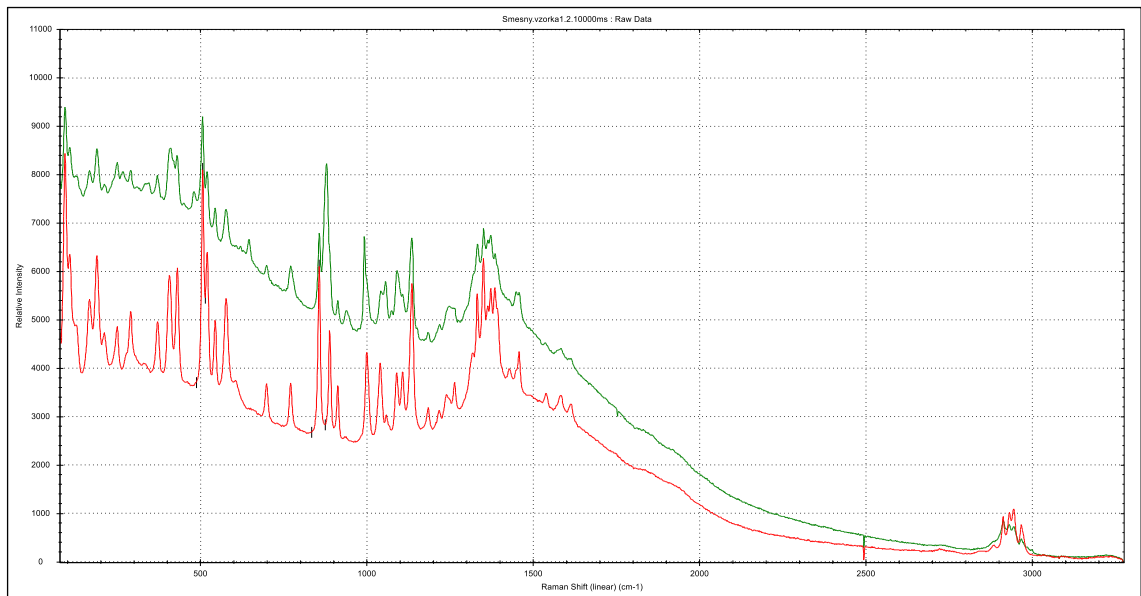
## Prípravok Glukosamin Pharma Nord

Každá tableta tohto prípravku obsahuje 509 mg glukozamín sulfátu čo odpovedá 400 mg glukozamínu. Ďalšie látky sú draslík, magnézium stearát, želatina a oxid titaničitý ako farbivo.



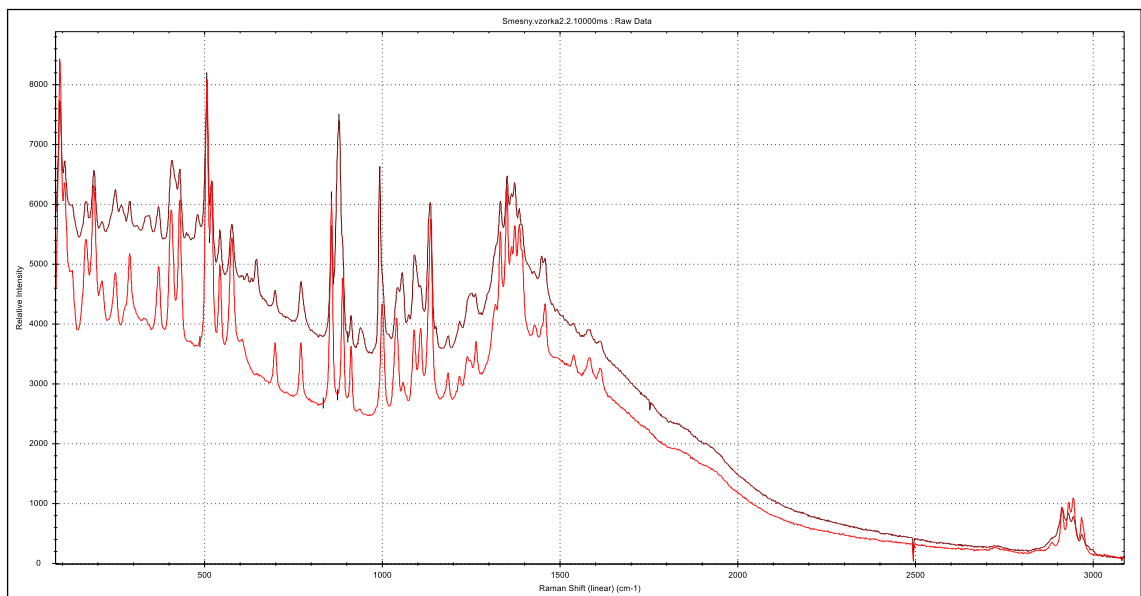
**Obrázok 23** Ramanove spektrum prípravku Glukosamin Pharma Nord (hnedá) a glukozamín (červená) pre identifikáciu v kĺbných výživách pri 10000 ms

## Zmesná vzorka číslo 1



**Obrázok 24** Ramanove spektrum zmesnej vzorky č. 1 (zelená) a glukozamín (červená) pre identifikáciu pri 10000 ms

## Zmesná vzorka číslo 2



**Obrázok 25** Ramanove spektrum zmesnej vzorky č.2 (hnedá) a glukozamín (červená) pre identifikáciu pri 10000 ms



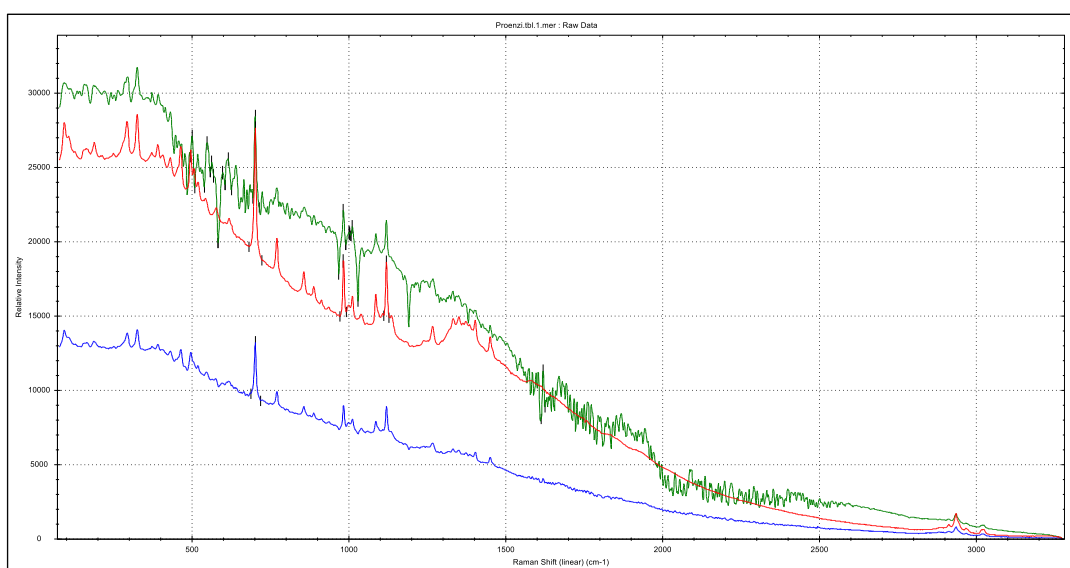
**Tabuľka 4** Identifikácia obsahovej látky glukozamín vo vzorkách

<b>Vzorka</b>	<b>Glukozamín</b>
<b>Dona</b>	<b>93, 189, 507, 858, 1040, 1090, 1137, 1333</b>
<b>Gool</b>	<b>93, 189, 507, 858, 1040, 1090, 1137, 1333</b>
<b>Glukosamin Pharma Nord</b>	<b>93, 189, 507, 858, 1040, 1090, 1137, 1333</b>
<b>Zmesná vzorka 1</b>	<b>93, 189, 507, 858, 1040, 1090, 1137, 1333</b>
<b>Zmesná vzorka 2</b>	<b>93, 189, 507, 858, 1040, 1090, 1137, 1333</b>

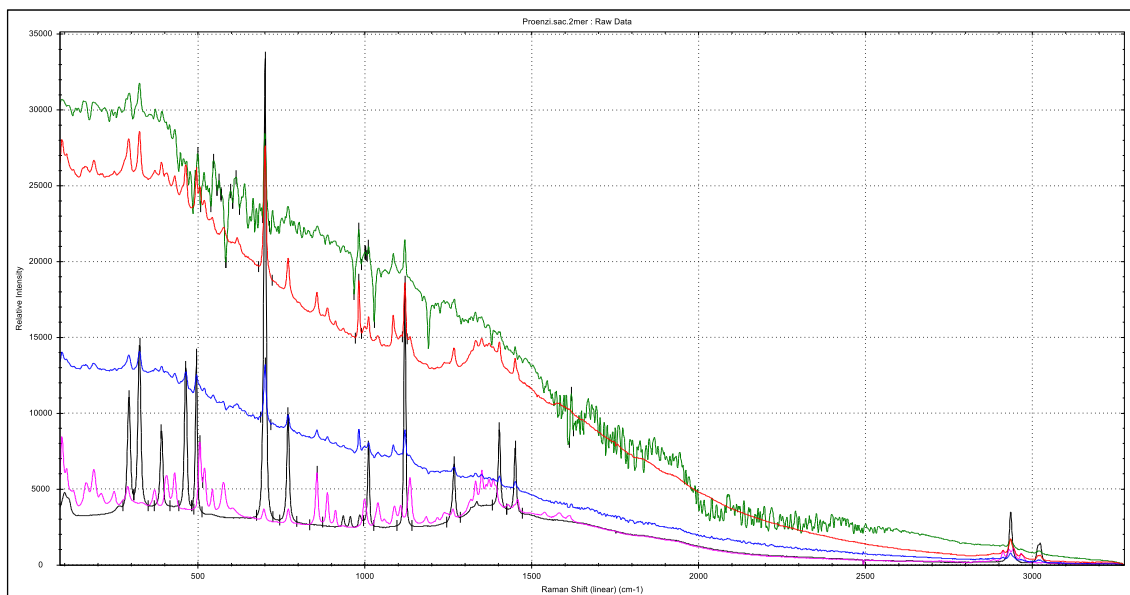
## Prípravok Proenzi

Prípravok obsahuje viac účinných látok, ktoré boli identifikované. V jednej tablete je obsiahnutý glukozamín sulfát 500 mg a metylsulfonylmethán 300 mg. Ďalej obsahuje chondroitín sulfát 200 mg, ktorý žiaľ nebol identifikovateľný a kolagén typu II. a vitamín C.

Hoci chondroitín nebol identifikovaný, prítomnosť tejto látky nám posunula spektrum prípravku. Intenzita sa pričítala. Tableta bola zmeraná priamo bez vonkajšej úpravy, následne zhomogenizovaná a meraná vo vialke aj v plastovom vrecku. Homogenizácia pomohla a spektrum bolo lepšie rozlíšené.



**Obrázok 26** Ramanove spektrum vzorky Proenzi (tableta-zelená, homogenizovaná-červená, homogenizovaná tableta cez plast-modrá ) pri 10000 ms



**Obrázok 27** Ramanove spektrum vzorky Proenzi (tableta-zelená, homogenizovaná-červená, homogenizovaná tableta cez plastové vrečko-modrá), glukosamín (ružová), metylsulfonylmethán (čierna) pre identifikáciu v kĺbnych výživách pri 10000 ms

**Tabuľka 5** Identifikácia obsahových látok v prípravku Proenzi

Prípravok	Glukozamín	Methylsulfonylmethán	Chondroitín
Proenzi	93, 189, 507, 858, 1040, 1090, 1137, 1333	292, 326, 391, 464, 497, 702, 772, 1121	Nerozlíšené

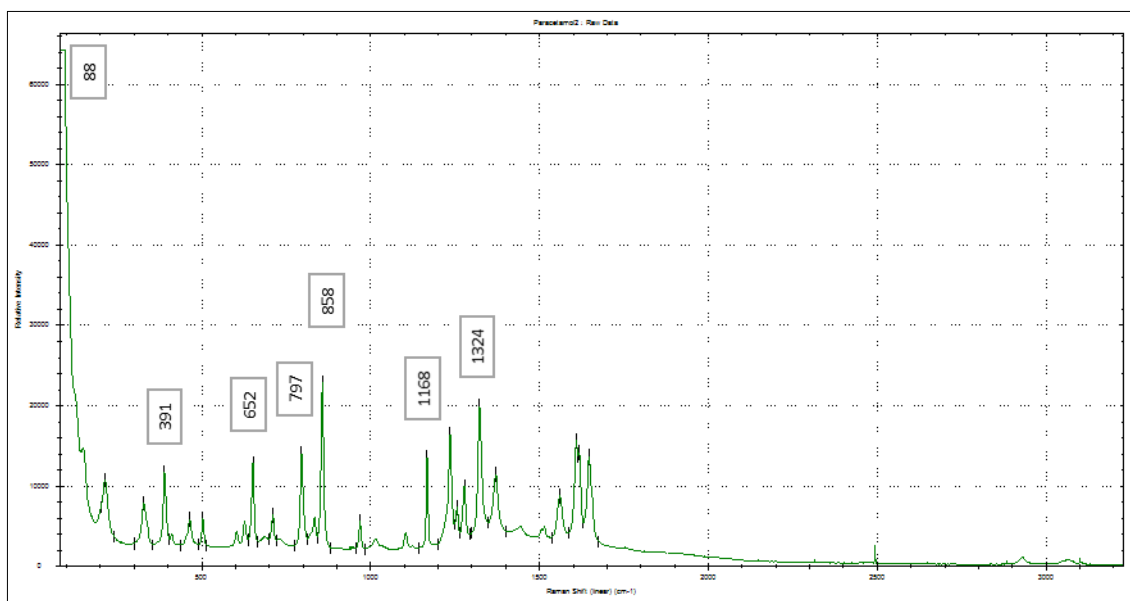
### 5.3 Identifikácia v pevných liekových formách - tablety a granulát

Nasledujúce merania tabliet boli prevedené viacerými spôsobmi. Ako bolo spomínané v teoretickej časti, o praktickom využití RS, ide o bezkontaktnú analýzu. Tak boli tablety merané v blistri, bez blistru, zhomogenizované a merané vo vialkách alebo ako biely prášok v plastovom vrecku.

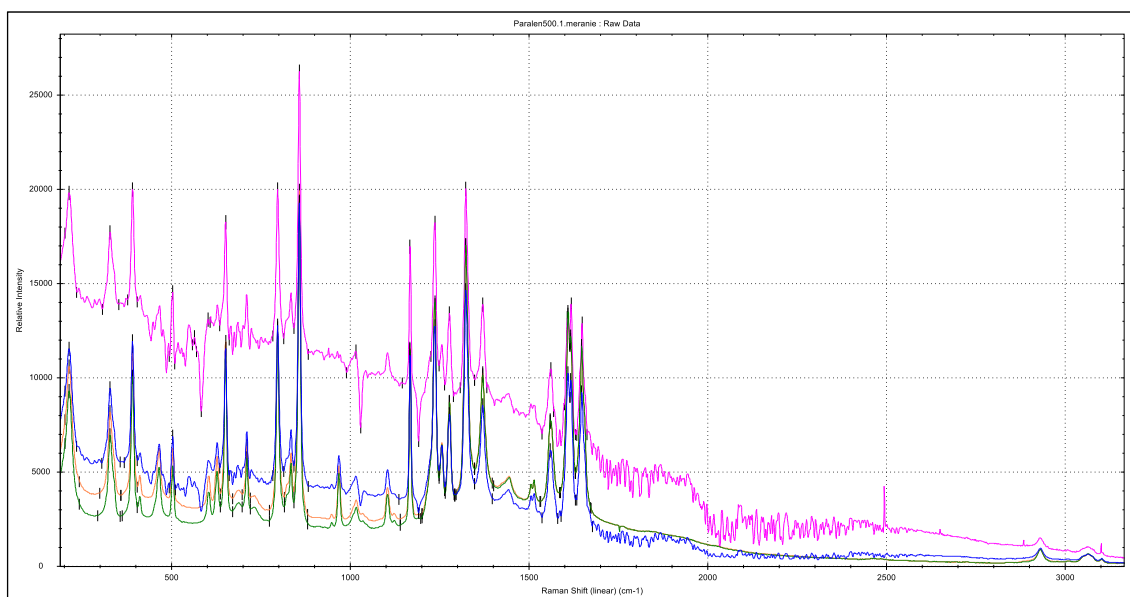
#### Paralen 500

Každá tableta obsahuje 500 mg paracetamolu. Ďalšie pomocné látky sú kukuričný škrob predželatínovaný, povidón 30, sodná soľ kroskarmelózy, kyselina stearová.

Účinnú látku v tomto prípravku bolo možné identifikovať na základe merania tablety v blistri a rovnako aj po homogenizácii. V prípade spektra tablety meranej bez blistru- šum na konci spektra bol spôsobený tým, že sonda nebola stabilná, pretože bola držaná v ruke.

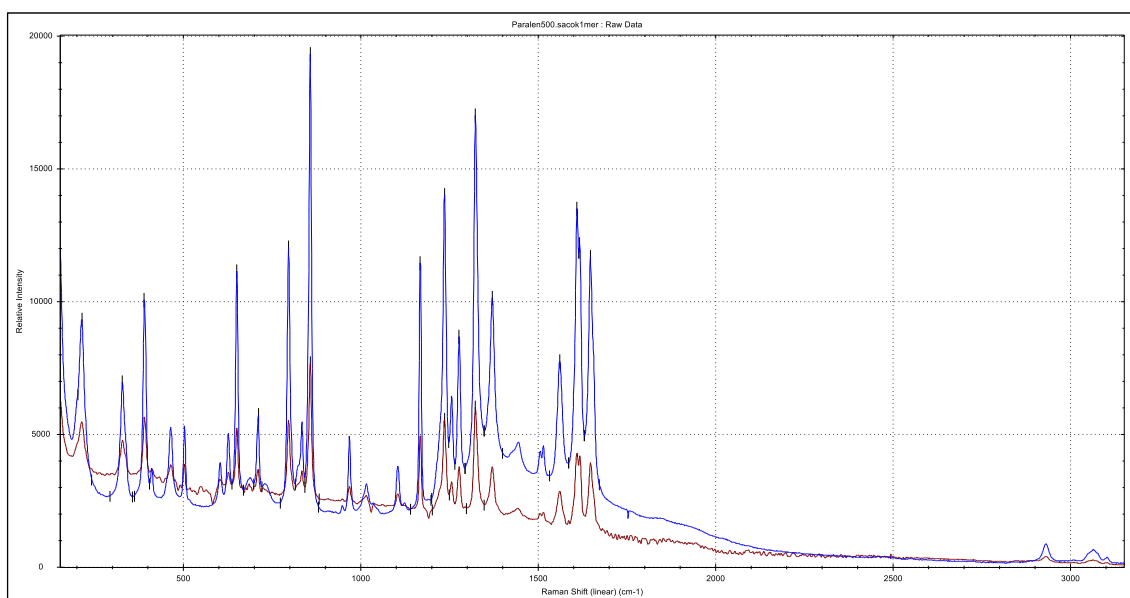


Obrázok 28 Ramanove spektrum paracetamolu pri 10000 ms



**Obrázok 29** Ramanove spektrum paracetamolu (zelená) a jeho identifikácia v prípravku Paralen 500 (paralen cez blister (modrá), paralen bez blistru (ružová), homogenizovaná tableta (oranžová)) pri 10000 ms

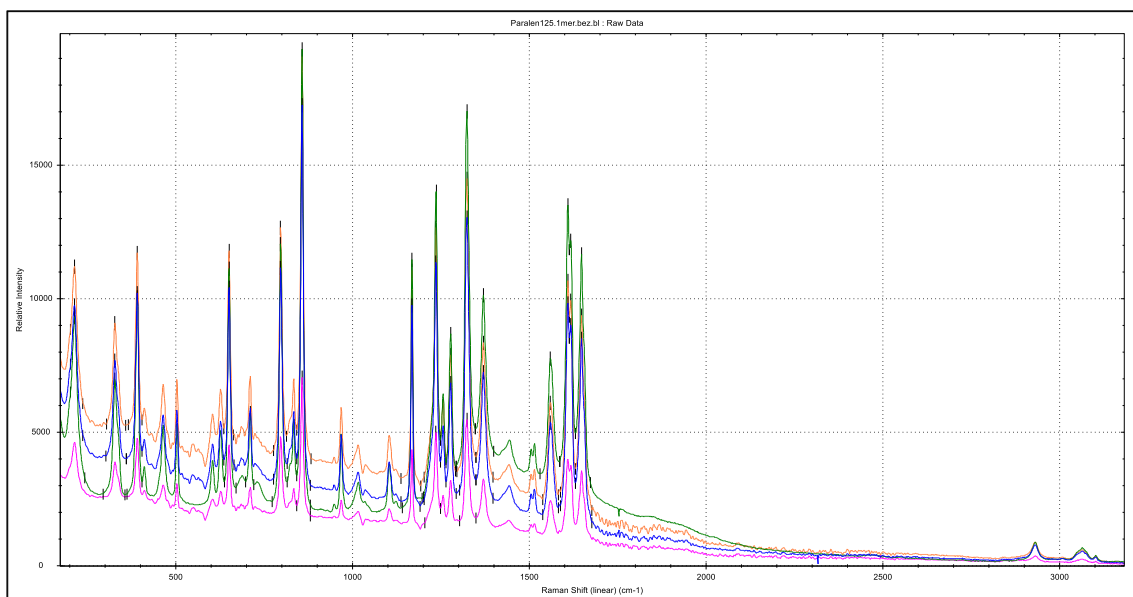
Na nasledujúcom prípade bolo vyskúšané meranie, ako robia často príslušníci polície alebo hasiči pri identifikácii podozrivých bielych práškov. Zhomogenizovaná tableta bola meraná cez plastové vrecko. Látka bola dobre identifikovateľná.



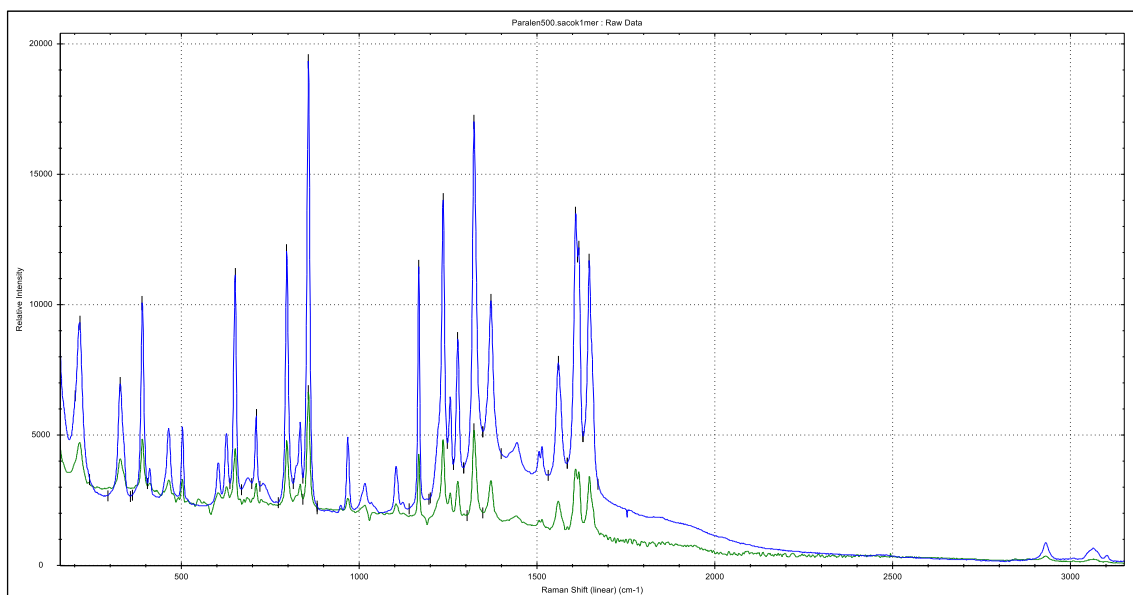
**Obrázok 30** Ramanove spektrum paracetamolu (modrá) a zhomogenizovaná tableta merána cez vrecko (hnedá) pri 10000 ms

## Paralen 125

Jedna tableta obsahuje 125 mg paracetamolu. Pomocné látky sú kukuričný škrob predželatínovaný, povidón 30, sodná soľ kroskarmelózy, kyselina stearová.



**Obrázok 31** Ramanove spektrum paracetamolu (zelená) a jeho identifikácia v prípravku Paralen 125 (paralen cez blister (oranžová), paralen bez blistru (modrá), homogenizovaná tableta (ružová)) pri 10000 ms



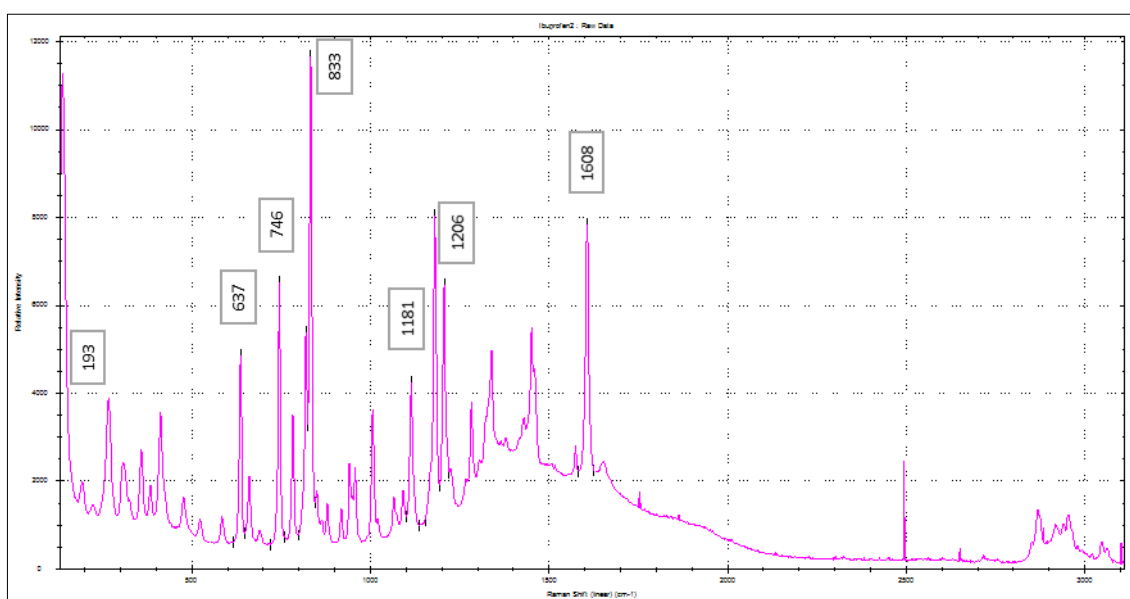
**Obrázok 32** Ramanove spektrum paracetamolu (modrá) a zhomogenizovaná tableta merána cez vrečko (zelená) pri 10000 ms

## Ibaldin

Identifikácia ibuprofenu bola prevedená vo viacerých tabletách s rôznou koncentráciou účinnej látky. Ibalgin 400 obsahuje 400 mg účinnej látky, Ibalgin 200 -200 mg, Ibalgin fast-400 mg, Ibalgin 600-600 mg.

Pomocné látky obsiahnuté sú kukuričný škrob, predželatínovaný kukuričný škrob, sodná soľ karboxymetylškrobu, kyselina stearová, mastenec, bezvodý oxid kremičitý, hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý E171, erytrozín E127, simetikónová emulzia SE4.

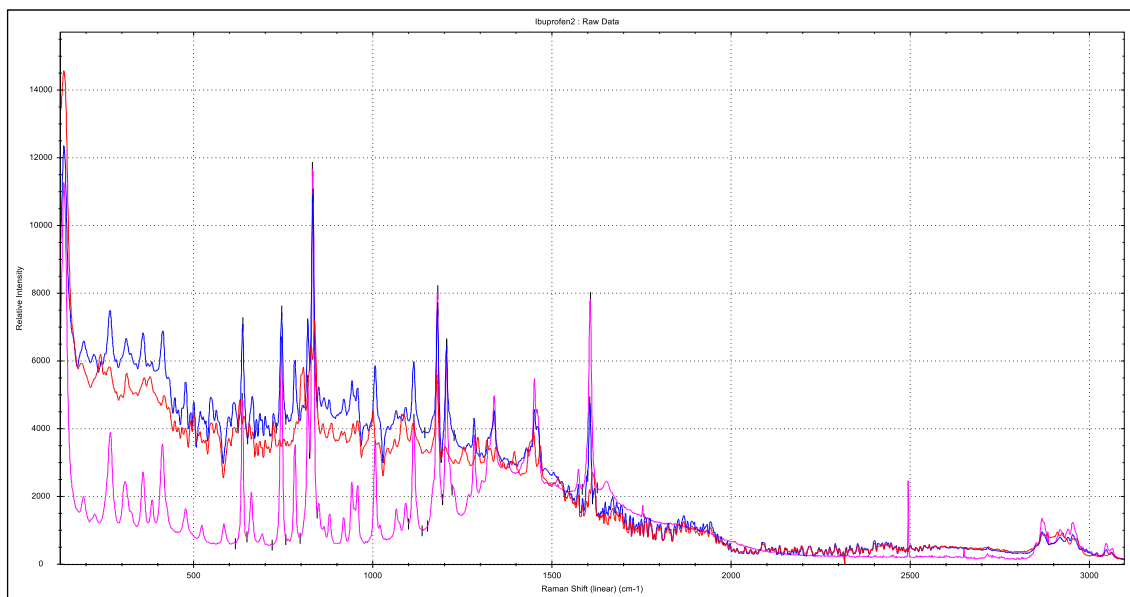
Identifikácia ibuprofenu v prípravkoch bola úspešná.



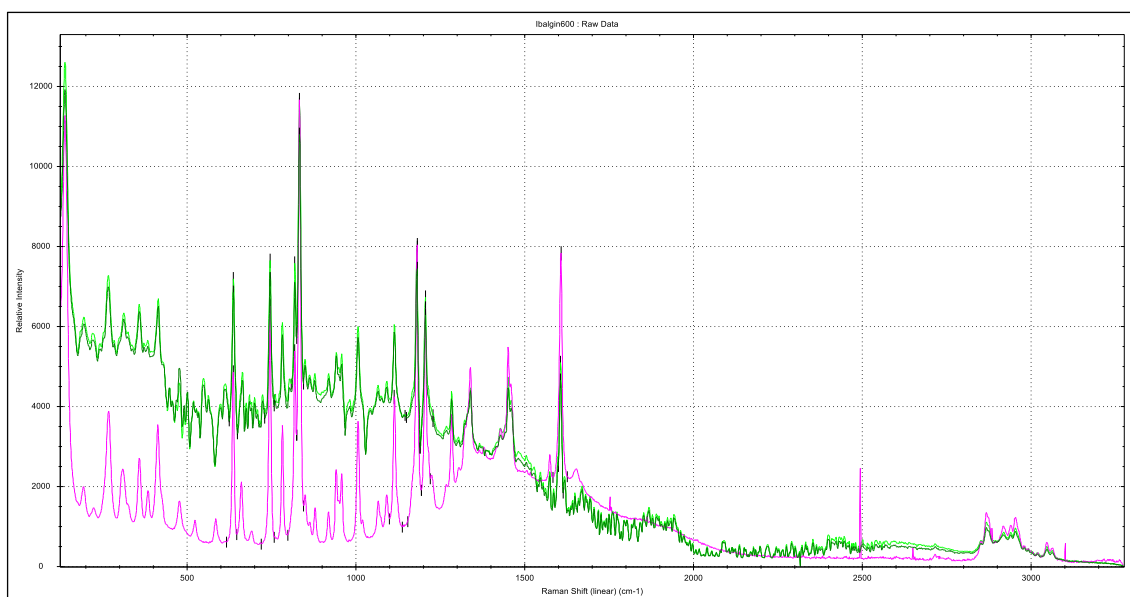
Obrázok 33 Ramanove spektrum ibuprofenu pri 10000 ms

Tabuľka 6 Charakteristické pásy Ramanovho posunu ibuprofenu

<b>Ibuprofén</b>	<b>139, 193, 637, 746, 833, 1181, 1206, 1284, 1339, 1452, 1608</b>
------------------	--



**Obrázok 34** Ramanove spektrum ibuprofenu (ružová), Ibalgin fast (červená), Ibalgin 200 (modrá) pri 10000 ms



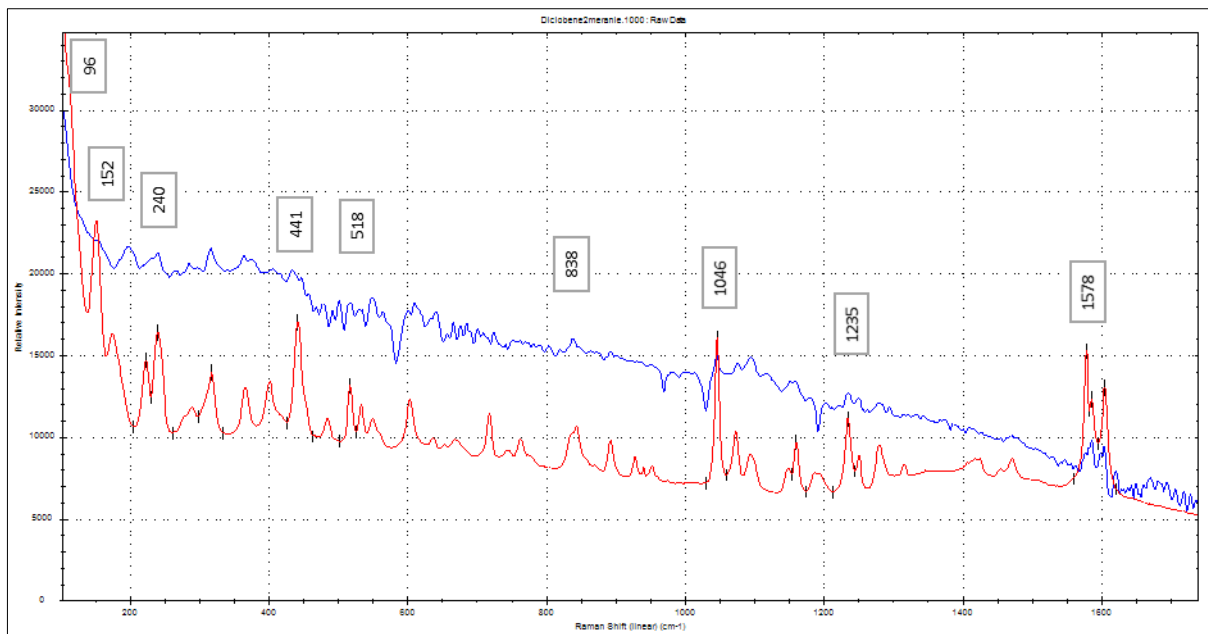
**Obrázok 35** Ramanove spektrum ibuprofenu (ružová), Ibalgin 400 (tmavozelená), Ibalgin 600 (bledozelená) pri 10000 ms



## Diclobene 50

Tableta obsahuje 50 mg sodnej soli diklofenaku. Pomocné látky na výrobu tablety sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, koloidný oxid kremičitý, mastenec, sodná soľ stearyl fumarátu, hypromelóza, čistená voda.

V prípravku boli identifikované zhodné pásy Ramanovho posunu ako u štandardu.



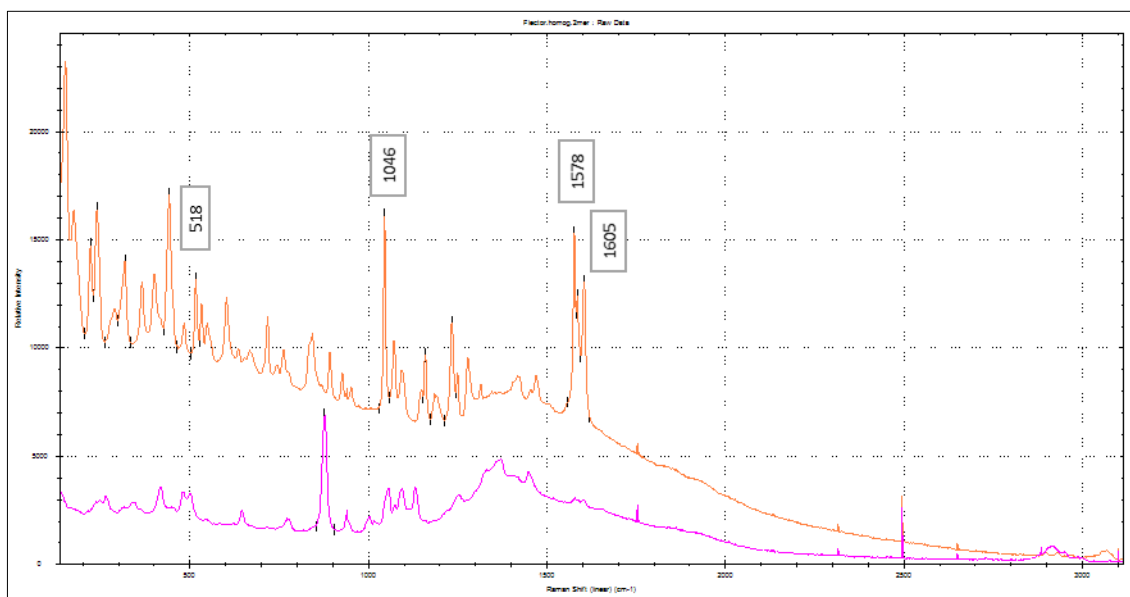
**Obrázok 36** Ramanove spektrum prípravku Diclobene (modrá), diklofenak (červená) pri 10000 ms

**Tabuľka 7** Charakteristické pásy Ramanovho posunu diklofenaku a prípravku Diclobene 50

<b>Diklofenak</b>	96, 152, 240, 318, 441, 518, 604, 718, 838, 893, 928, 1046, 1075, 1095, 1160, 1235, 1250, 1280, 1471, 1578, 1587, 1605
<b>Diclobene 50</b>	240, 318, 441, 518, 604, 718, 838, 893, 1046, 1075, 1095, 1160, 1235, 1250, 1280, 1578, 1587

## Flector

Jedno vrečko obsahuje 50 mg sodnej soli diklofenaku vo forme epolamínovej soli. Pomocné látky v prípravku sú uvádzané nasledovné: sorbitol, aspartám, acesulfám draselná soľ, povidón, broskyňová aróma, aróma mäty piepornej. V tomto prípravku účinnú látku nebolo možné jednoznačne preukázať, kvôli jej nízkej koncentrácii.



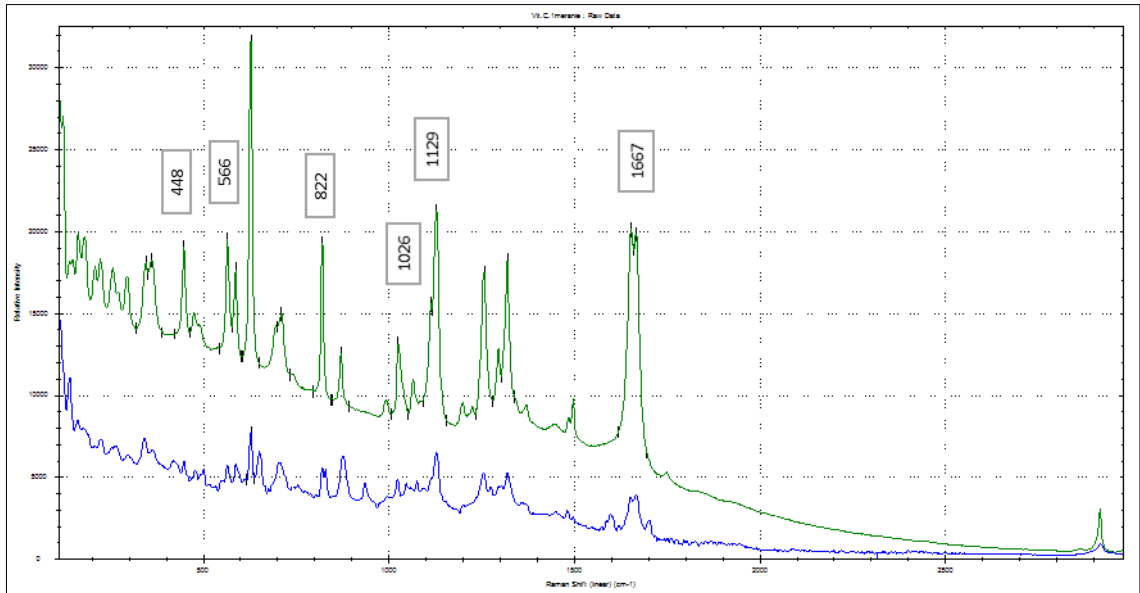
**Obrázok 37** Ramanove spektrum prípravku Flector (ružová), diklofenak (oranžová) pri 10000 ms

**Tabuľka 8** Charakteristické pásy Ramanovho posunu diklofenaku a prípravku Flector

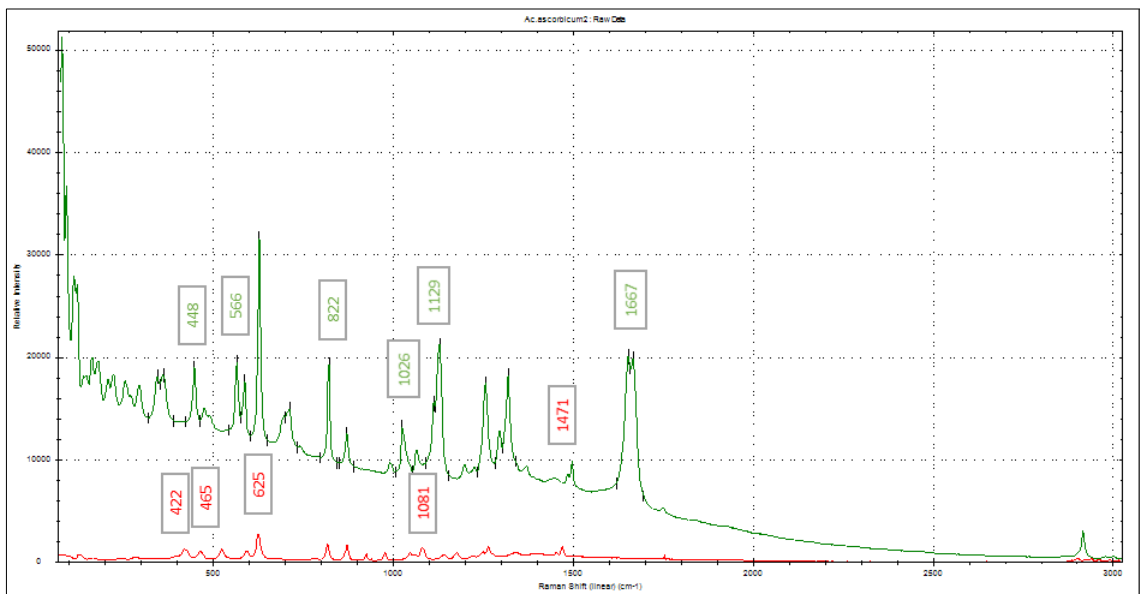
<b>Diklofenak</b>	96, 152, 240, 318, 441, 518, 604, 718, 838, 893, 928, 1046, 1075, 1095, 1160, 1235, 1250, 1280, 1471, 1578, 1587, 1605
<b>Flector</b>	518, 1046, 1578, 1605

## Identifikácia kyseliny askorbovej

Kyselina askorbová bola identifikovaná v dvoch prípravkoch. Vo vitamínovom doplnku a v hroznovom cukre. Pri identifikácii v hroznovom cukre sme pri vyhodnotení spektier zahrnuli aj spektrum fruktózy, ktoré bolo namerané pri predchádzajúcej diplomovej práci [13].



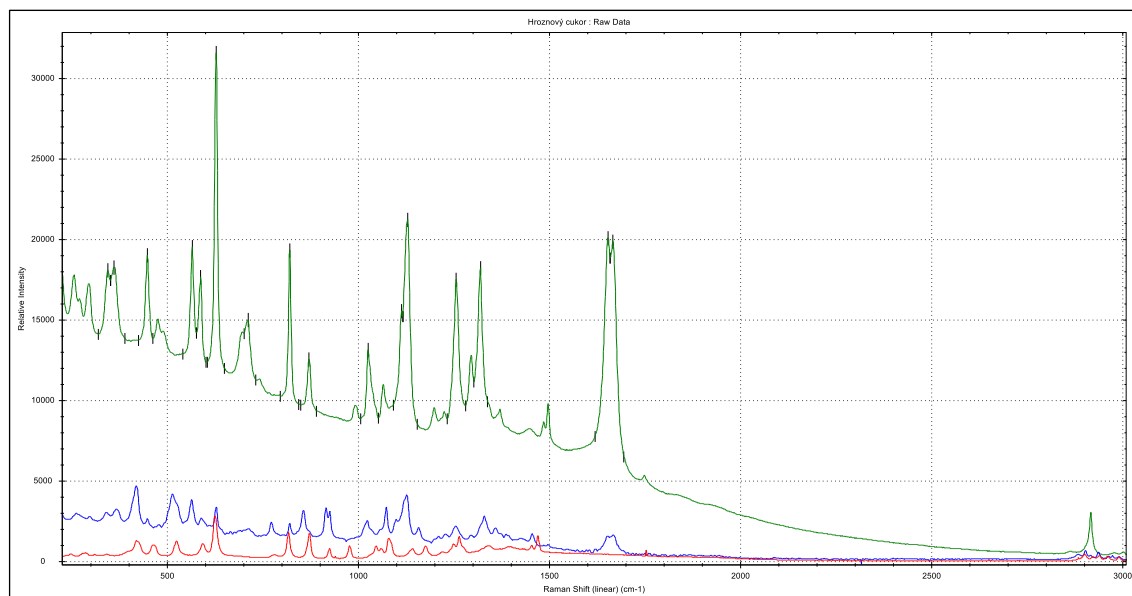
**Obrázok 38** Ramanove spektrum prípravku Vitamín C-Dr. Max (modrá), kyselina askorbová (zelená) pri 10000 ms



**Obrázok 39** Ramanove spektrum kyseliny askorbovej (zelená) pri 10000 a fruktózy (červená) pri 5000 ms

**Tabuľka 9** Charakteristické pásy Ramanovho posunu fruktózy a kyseliny askorbovej

<b>Kyselina askorbová</b>	<b>448, 566, 588, 822, 872, 1026, 1114, 1129, 1498, 1667</b>
<b>Fruktóza</b>	<b>422, 465, 525, 595, 625, 925, 1081, 1250, 1265, 1471</b>



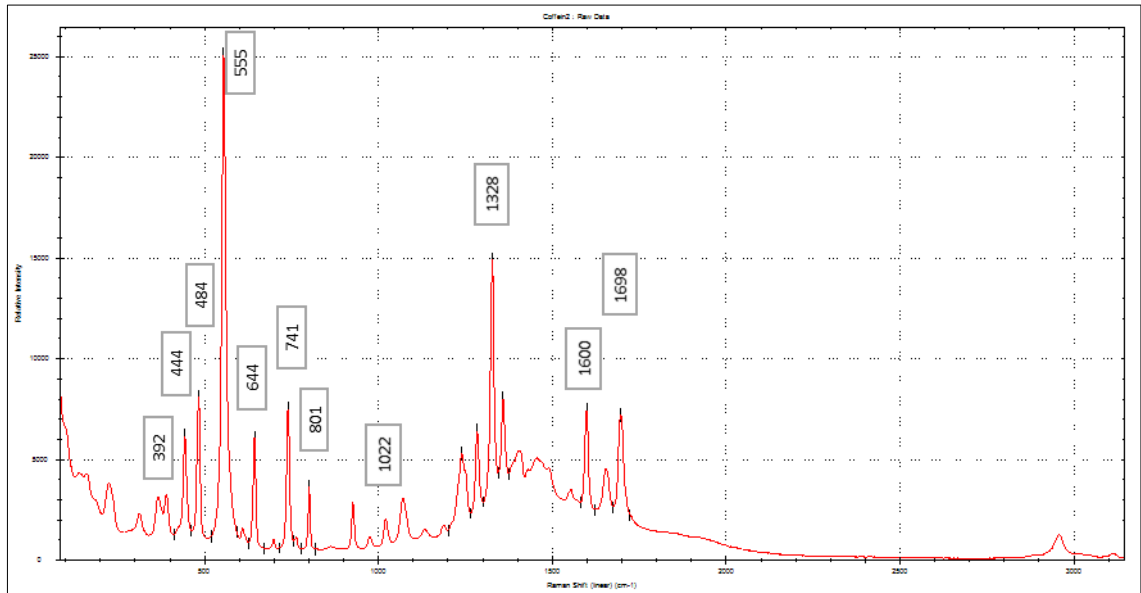
**Obrázok 40** Ramanove spektrum prípravku Hroznový cukor (modrá), kyseliny askorbovej (zelená) pri 10000 ms a fruktózy (červená) pri 5000 ms

**Tabuľka 10** Charakteristické pásy Ramanovho posunu kyseliny askorbovej a prípravkov s jej obsahom

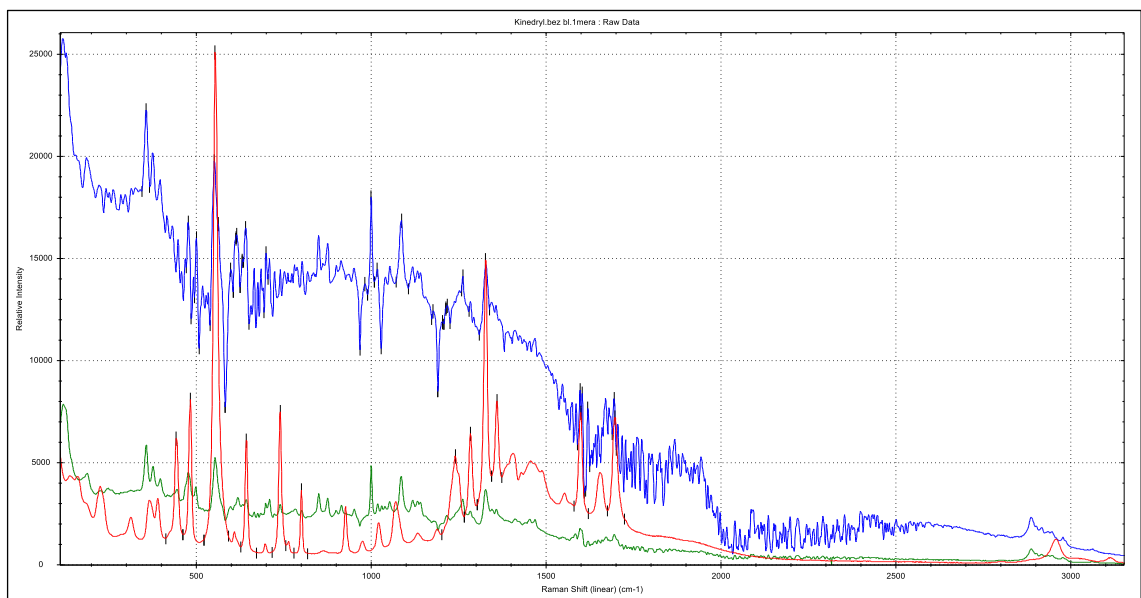
<b>Kyselina askorbová</b>	<b>448, 566, 588, 822, 872, 1026, 1114, 1129, 1498, 1667</b>
<b>Hroznový cukor</b>	<b>448, 566, 588, 822, 1026, 1114, 1129, 1667</b>
<b>Vitamín C (Dr.Max)</b>	<b>448, 566, 588, 822, 872, 1026, 1114, 1129, 1256, 1498, 1667</b>

## Kinedryl

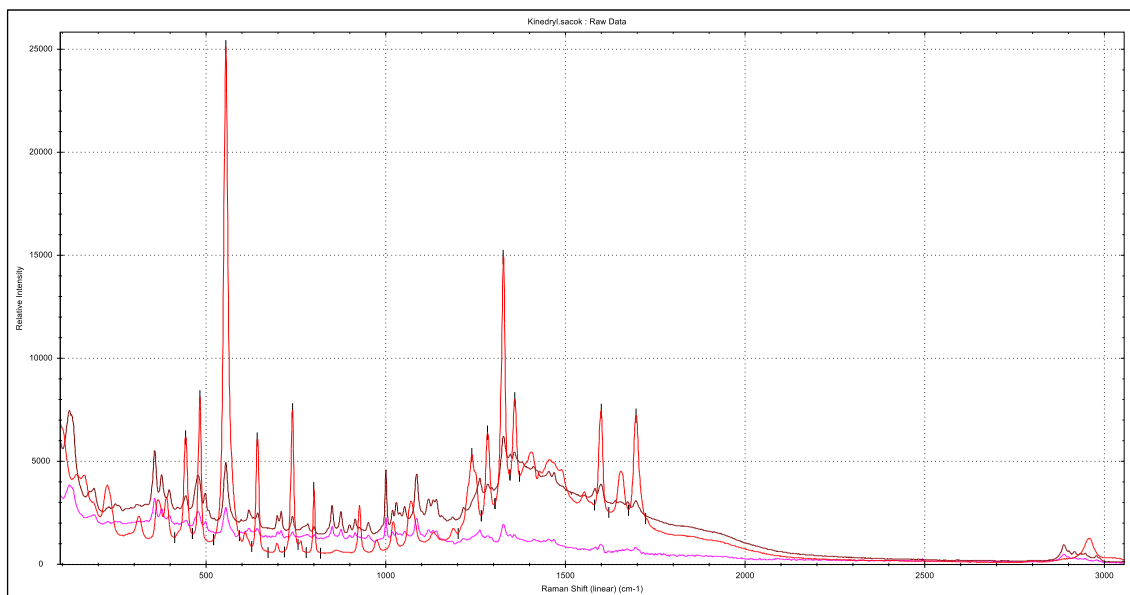
Kinedryl obsahuje v každej tablete 25 mg moxastíniumteoklátu a 30 mg kofeínu. Ako pomocné látky sú obsiahnuté – monohydrát laktózy, kukuričný škrob, mastenec, kalciumstarát. V tablete bol identifikovaný kofeín. Táto látka bola analyzovaná viacerými spôsobmi.



Obrázok 41 Ramanove spektrum kofeínu pri 10000 ms



Obrázok 42 Ramanove spektrum prípravku Kinedryl s blistrom (modrá), Kinedryl bez blistru (zelená) a kofeín (červená) 10000 ms



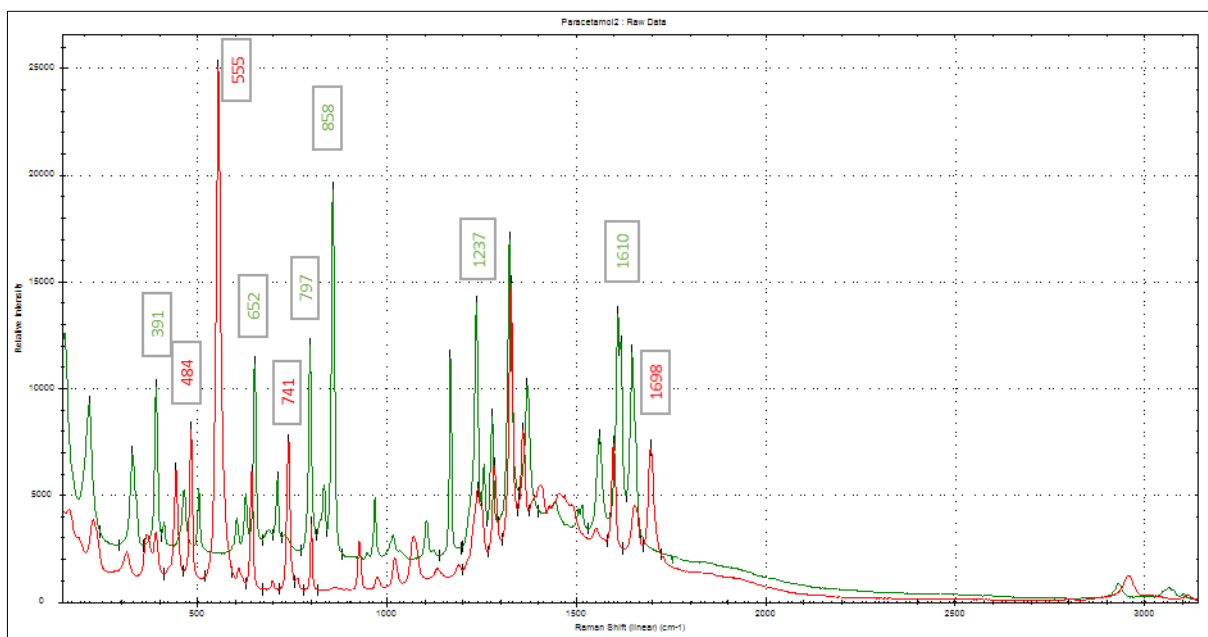
**Obrázok 43** Ramanove spektrum prípravku Kinedryl homogenizovaný (hnedá), Kinedryl homogenizovaný meraný cez plastové vrečko (ružová) a kofeín (červená) pri 10000 ms

**Tabuľka 11** Charakteristické pásy Ramanovho posunu kofeínu a identifikované v Kinedryle

<b>Kofeín</b>	314, 484, 555, 643, 741, 1285, 1328, 1360, 1409, 1600, 1698
<b>Kinedryl</b>	314, 555, 643, 741, 1285, 1328, 1360, 1600

## Ataralgin

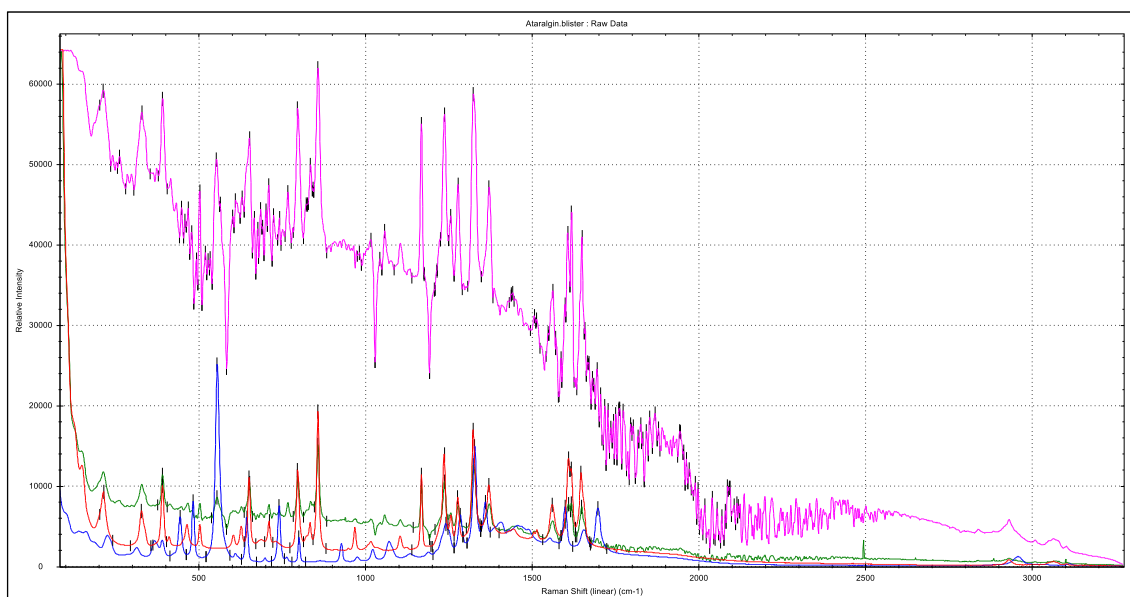
Ataralgin je prípravok, ktorý v každej tablete, ako hlavné účinné látky obsahuje 325 mg paracetamolu, 130 mg guajfenezínu, 70 mg kofeínu. Pomocné látky v tablete sú predželatínovaný kukuričný škrob, povidón 30, sodná soľ kroskarmelózy, kyselina stearová a magnéziumstearát. Identifikované látky v tomto prípravku boli paracetamol a kofeín.



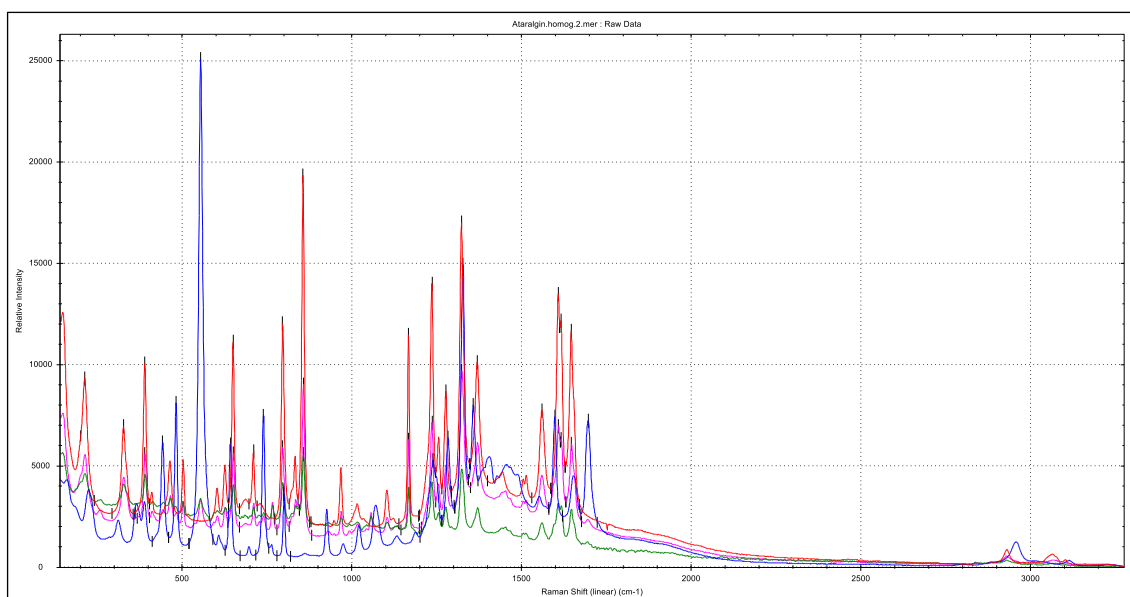
**Obrázok 44** Ramanove spektrum látok paracetamolu (zelená) a kofeínu (červená) pri 10000 ms

**Tabuľka 12** Charakteristické pásy Ramanovho posunu kofeínu a paracetamolu

<b>Kofeín</b>	314, 484, 555, 644, 741, 1285, 1328, 1360, 1409, 1600, 1698
<b>Paracetamol</b>	88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561, 1610



**Obrázok 45** Ramanove spektrum prípravku Ataralgin s blistrom (ružová), Ataralgin bez blistru (zelená), paracetamol (červená), kofeín (modrá) pri 10000 ms



**Obrázok 46** Ramanove spektrum prípravku Ataralgin homogenizovaný (ružová), Ataralgin- homogenizovaný cez plastové vrecko (zelená), paracetamol (červená), kofeín (modrá) pri 10000 ms

**Tabuľka 13** Charakteristické pásy Ramanovho posunu paracetamolu a kofeínu

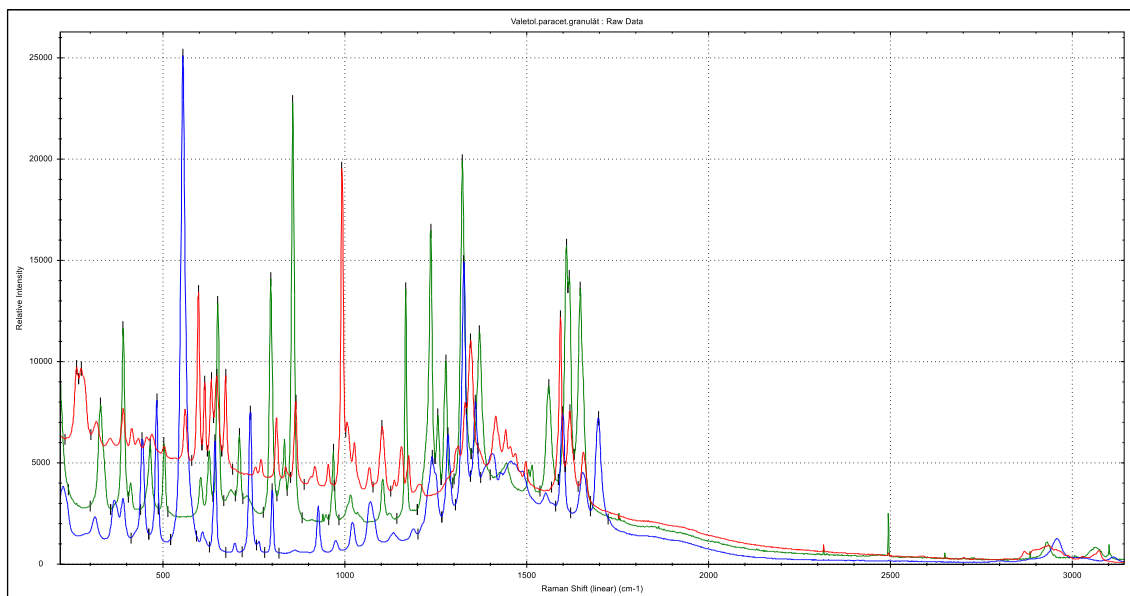
Prípravok	Paracetamol	Kofeín
Ataralgin	88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561, 1610	555, 644, 741, 1328, 1600, 1698



## Valetol

Prípravok Valetol obsahuje 300 mg propyfenazónu, 150 mg paracetamolu a 50 mg kofeínu. Ako pomocné látky boli použité: pregželatinovaný kukuričný škrob, povidón, sódna soľ kroskarmelózy, mastenec, kyselina steárová, magnéziumstearát, alumíniumstearát, sódna soľ karboxymetylškrobu, mykrokryštalická celulóza.

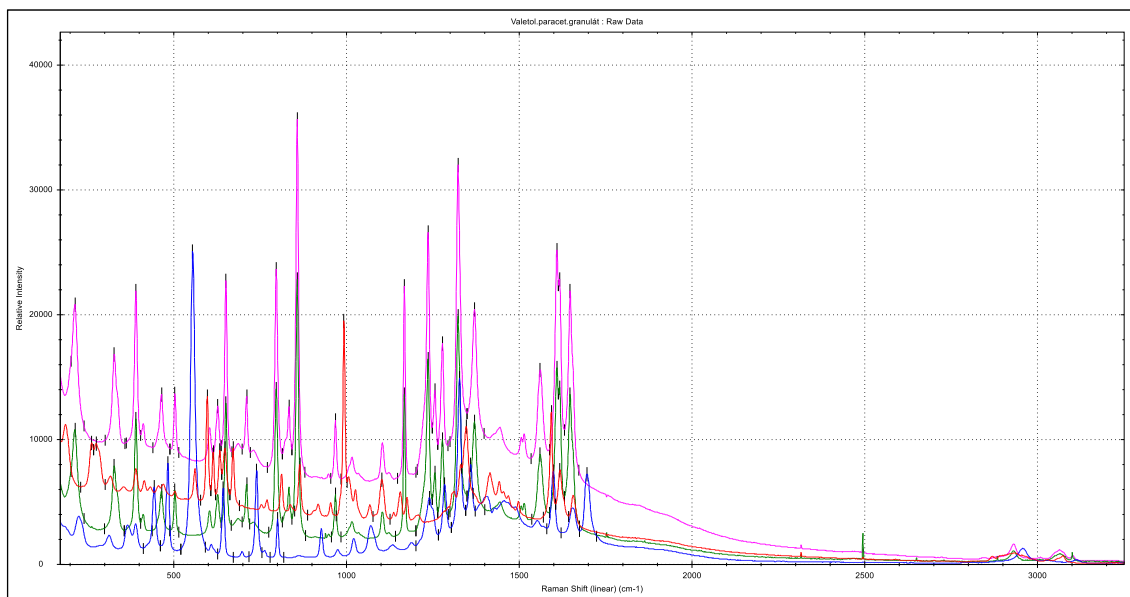
Bol hodnotený granulát a tableta.



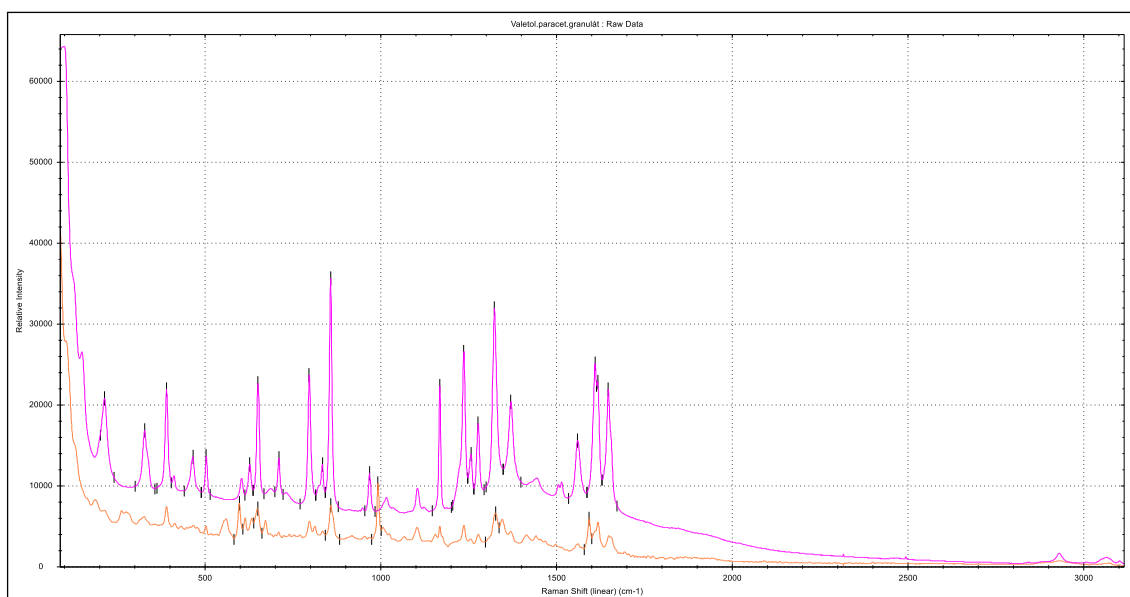
**Obrázok 47** Ramanove spektrum paracetamolu (zelená), propyfenazónu (červená), kofeínu (modrá) pri 10000 ms

**Tabuľka 14** Charakteristické pásy Ramanovho posunu paracetamolu, kofeínu a propyfenazónu

<b>Paracetamol</b>	<b>88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561, 1610, 1649</b>
<b>Kofeín</b>	<b>314, 484, 555, 644, 741, 1285, 1328, 1360, 1409, 1600, 1698</b>
<b>Propyfenazón</b>	<b>264, 599, 616, 634, 673, 813, 994, 1346, 1417, 1594</b>



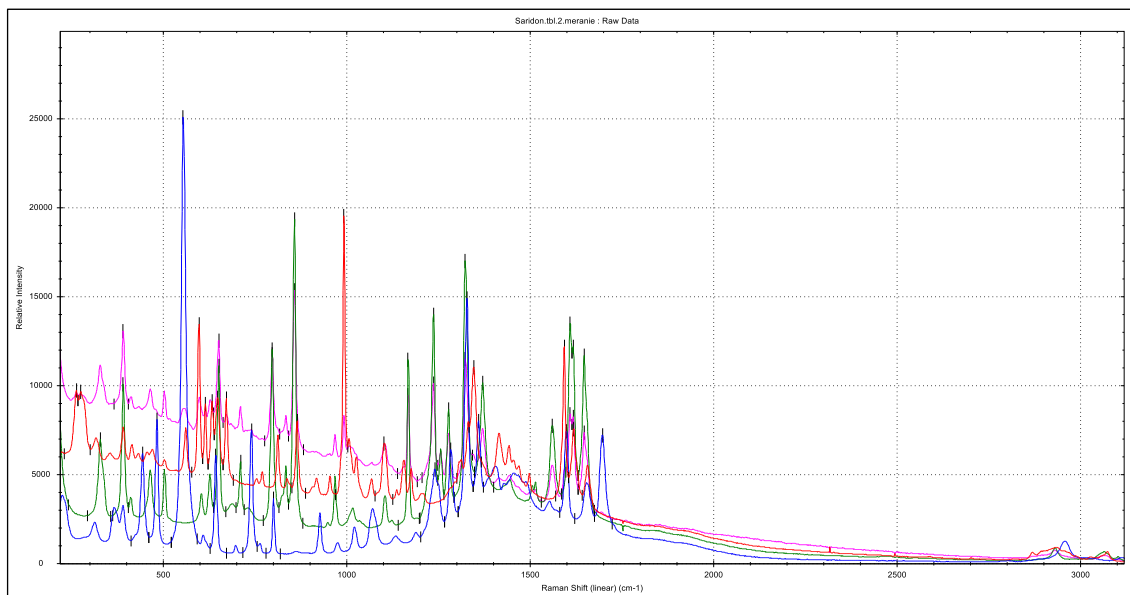
**Obrázok 48** Ramanove spektrum prípravku Valetol-granulát (ružová), propyfenazónu (červená), paracetamolu (zelená), koféínu (modrá) pri 10000 ms



**Obrázok 49** Ramanove spektrum prípravku Valetol-granulát (ružová), Valetol-tableta (oranžová) pri 10000 ms

## Saridon

Každá tableta obsahuje 250 mg paracetamolu, 150 mg propyfenazónu a 50 mg kofeínu. Ako pomocné látky sú obsiahnuté: kukuričný šrob, magnéziumstearát, hypromelóza, mykrokryštalická celulóza, mastenec, bezvodný koloidný oxid kremičitý, formaldehyd kazeín.



**Obrázok 50** Ramanove spektrum prípravku Saridon (ružová), propyfenazónu (červená), paracetamolu (zelená), kofeínu (modrá) pri 10000 ms

**Tabuľka 15** Charakteristické pásy Ramanovho posunu paracetamolu, kofeínu a propyfenazónu v prípravkoch

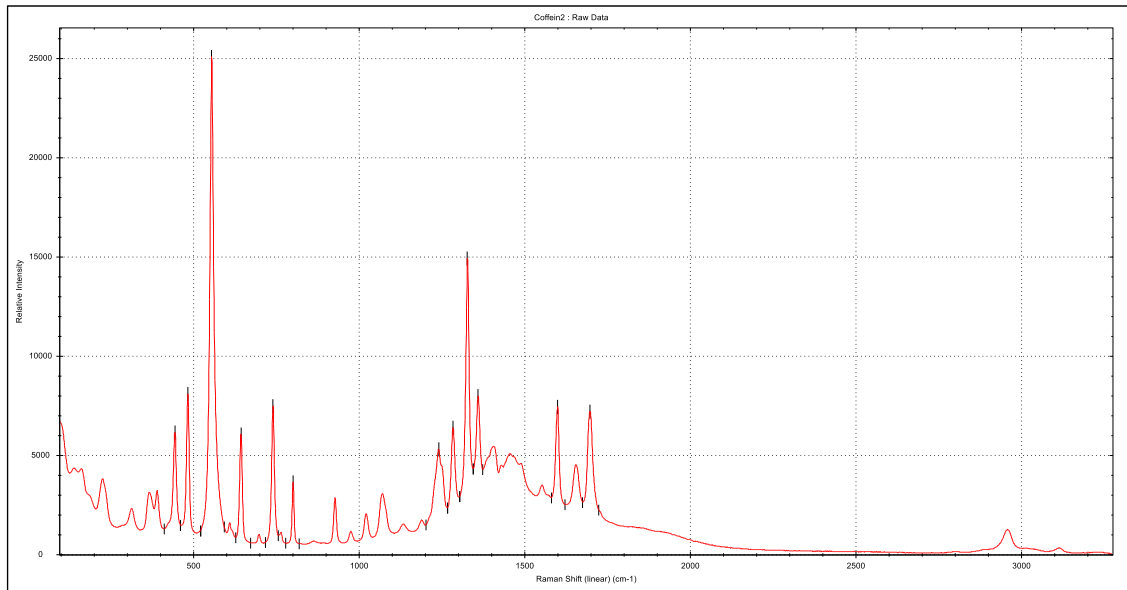
Názov prípravku	Paracetamol	Propyfenazón	Kofeín
Valetol tableta	88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561, 1610, 1649	264, 599, 616, 634, 673, 813, 994, 1346, 1417, 1594	555, 741, 1328
Valetol granulát	88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561, 1610, 1649	neidentifikované	neidentifikované
Saridon	88, 391, 652, 797, 858, 1168, 1237, 1324, 1561, 1610, 1649	599, 616, 634, 673, 994, 1346, 1417, 1594	555

## 5.4 Identifikácia látok s podobnou štruktúrou

### 5.4.1 Purínové bázy

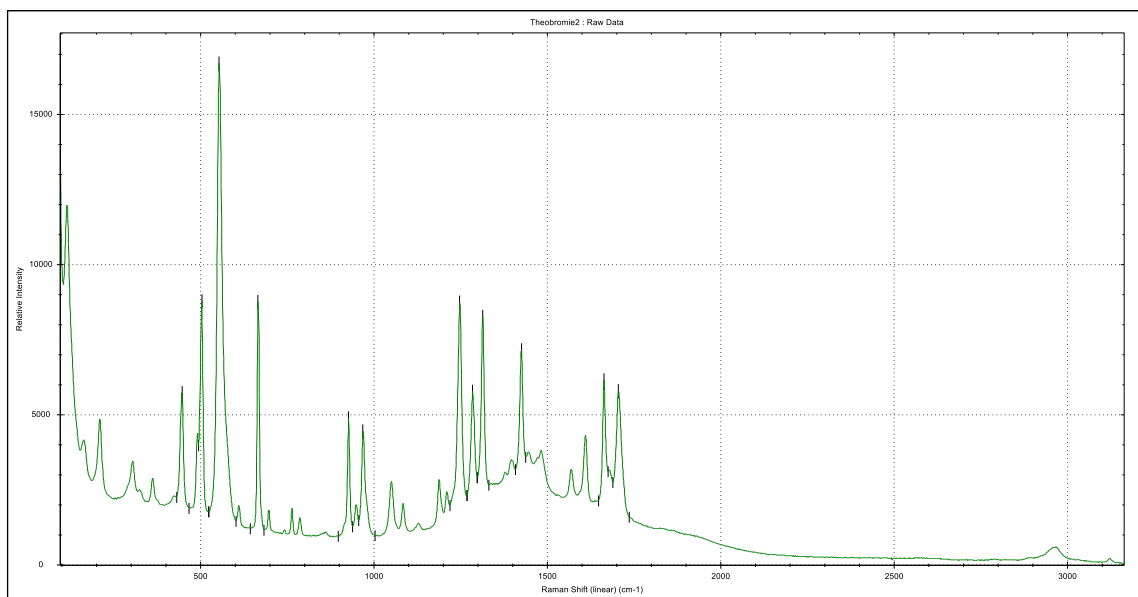
Tieto látky boli merané kvôli rozlíšeniu v prípravkoch označované ako zelená káva, a však kvôli zafarbeniu, identifikácia v prípravkoch nebola možná. Tak boli využité namerané spektrá na odlíšenie týchto podobných látok.

#### Kofeín



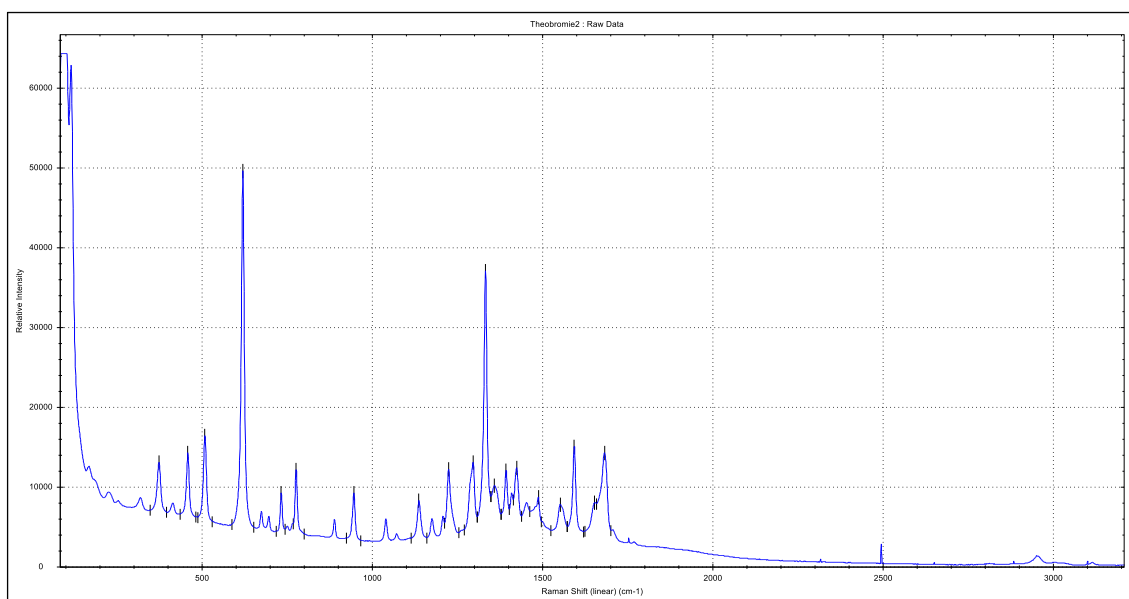
Obrázok 51 Ramanove spektrum kofeínu pre identifikáciu pri 10000 ms

#### Theofylín

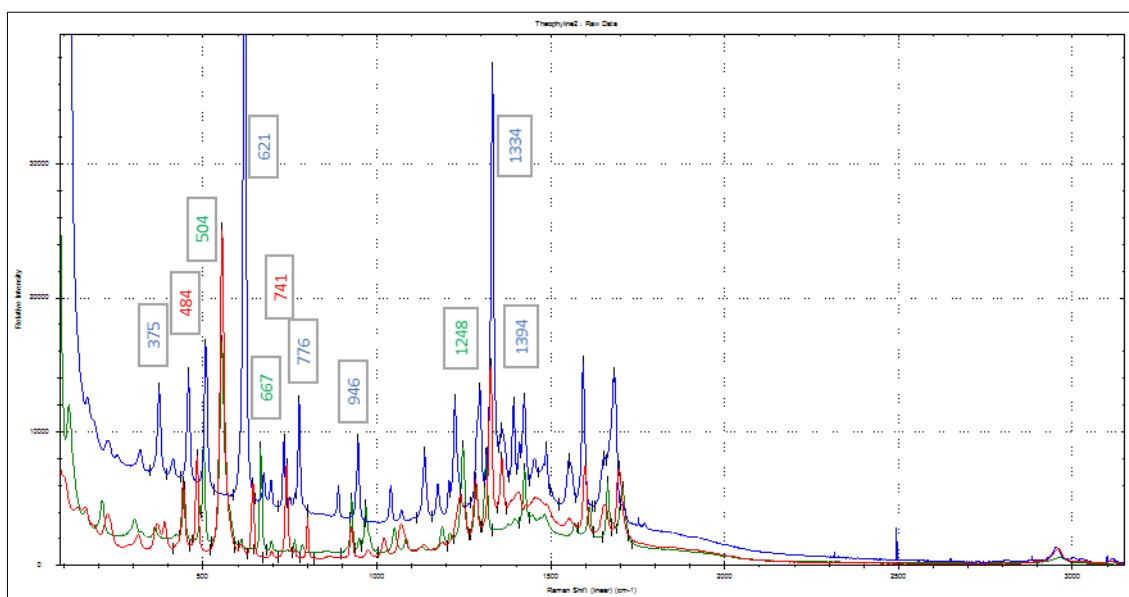


Obrázok 52 Ramanove spektrum theofylínu pre identifikáciu pri 10000 ms

## Theobromín



Obrázok 53 Ramanove spektrum theobromínu pre identifikáciu pri 10000 ms



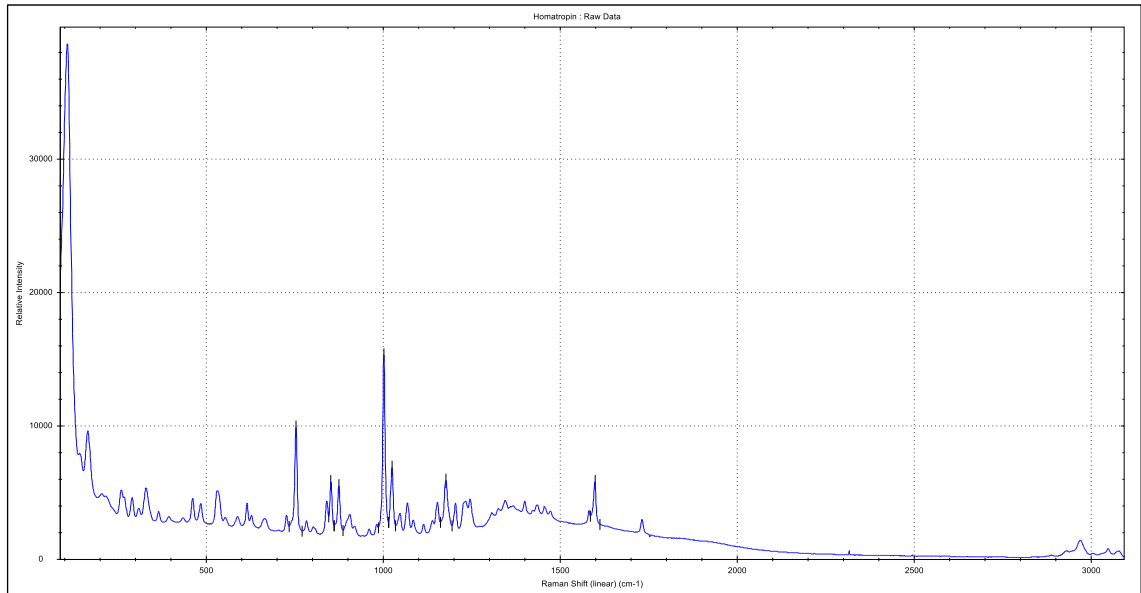
Obrázok 54 Ramanove spektrum theobromínu (modrá), theofylínu (zelená), kofeínu (červená) pre identifikáciu pri 10000 ms

Tabuľka 16 Charakteristické pásy Ramanovho posunu pre rozlíšenie

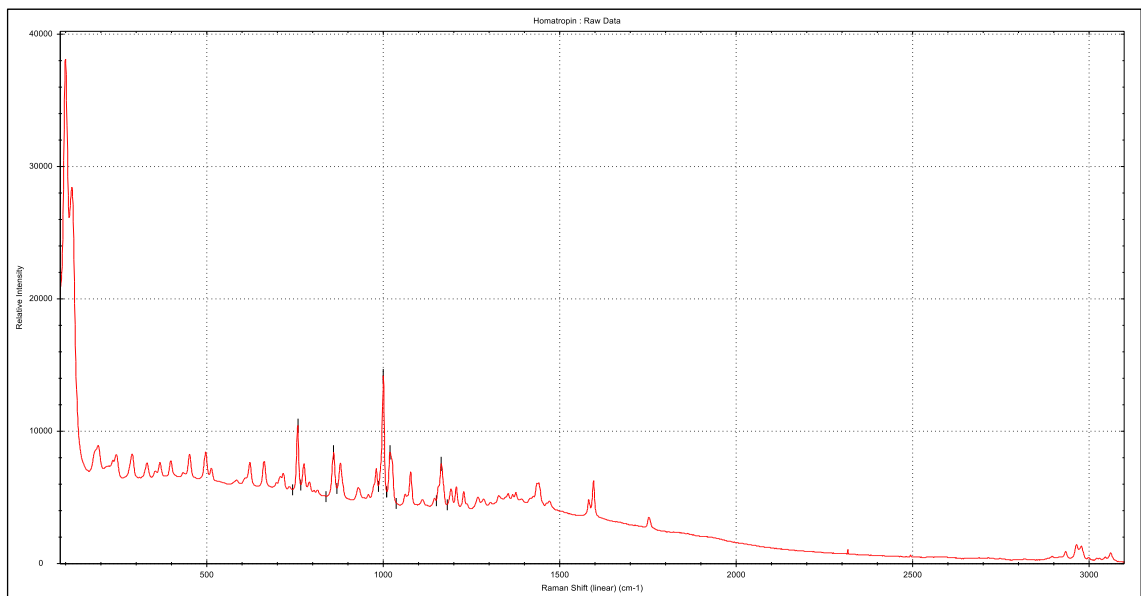
<b>Kofeín</b>	392, 444, <b>484</b> , 644, <b>741</b> , 801, 1022, <b>1328</b> , 1600, <b>1698</b>
<b>Theofylín</b>	211, 305, <b>504</b> , <b>667</b> , 969, 1051, 1188, <b>1248</b> , 1314, 1664, 1706
<b>Theobromín</b>	<b>375</b> , <b>459</b> , <b>509</b> , <b>621</b> , 675, <b>776</b> , 889, <b>946</b> , 1043, 1137, 1177, 1297, <b>1334</b> , 1394, 1553, 1594, 1683, 2495

### 5.4.2 Skopolamín a homatropín

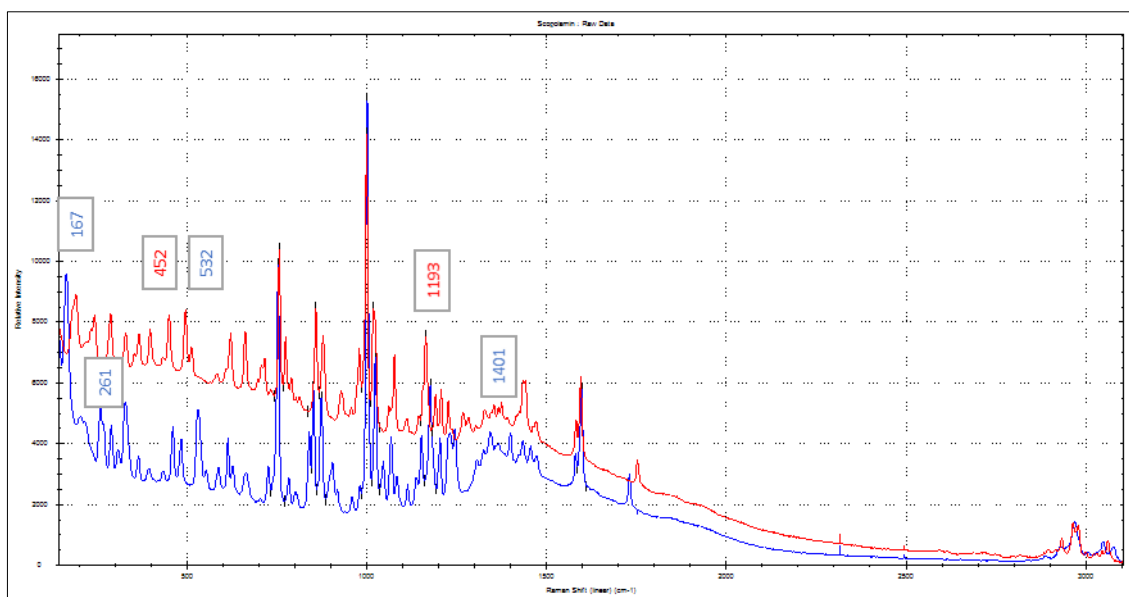
Hoci ide o veľmi štruktúrne podobné látky, boli nájdené pásy Ramanovho posunu, vďaka ktorým sme boli schopní tieto látky rozlíšiť.



Obrázok 55 Ramanove spektrum skopolamínu pre identifikáciu pri 10000 ms



Obrázok 56 Ramanove spektrum homatropínu pre identifikáciu pri 10000 ms



**Obrázok 57** Ramanove spektrum homatropínu (červená) a skopolamínu (modrá) pre identifikáciu pri 10000 ms

**Tabuľka 17** Charakteristické pásy Ramanovho posunu homatropínu a skopolamínu

<b>Homatropín</b>	<b>452, 497, 860, 1079, 1166, 1193, 1270, 1286</b>
<b>Skopolamín</b>	<b>167, 261, 485, 532, 1048, 1070, 1247, 1401</b>

## 6 Záver

Vzhľadom na výsledky tejto práce môžeme konštatovať, že Ramanova spektrometria je vhodná analytická metóda na rýchlu identifikáciu obsahových látok v hromadne vyrábaných liečivých prípravkoch rôznych terapeutických skupín. Metóda je vhodná pre kvapalné aj pevné prípravky. Oproti iným spôsobom analýzy je časovo nenáročná, neinvazívna a nedeštruuje nám vzorky, ktoré môžu byť aj v malom množstve.

Charakteristické pásy Ramanovho posunu popisujú štruktúru celej molekuly. Pri identifikácii obsahových látok je nutné porovnať spektrá so štandardmi daných látok a nájsť rovnaké pásy pre jednoznačnú identifikáciu.

Obsahové látky vo vzorkách pre identifikáciu však musia byť v dostatočnej koncentrácii. Bolo zistené, že nízke koncentrácie látok, nie sme schopní identifikovať. Taktiež túto metódu nemôžeme využiť pre farebné prípravky.



## 7 Použitá literatura

[1] G. Turrell, J. Corset, Raman Microscopy: Developments and Applications, Academic Press, 1996. [online] [Cit.05-09-2019]

Dostupné z:

[https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=N3FA1xib8rEC&oi=fnd&pg=PA1&dq=The+Raman+effect+&ots=A7whXC2Zit&sig=1WNMJz12kFPUf6m080i\\_-TyFTNE&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.cz/books?hl=cs&lr=&id=N3FA1xib8rEC&oi=fnd&pg=PA1&dq=The+Raman+effect+&ots=A7whXC2Zit&sig=1WNMJz12kFPUf6m080i_-TyFTNE&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

[2] I.R. Lewis, H. Edwards, Handbook of Raman Spectroscopy: From the Research Laboratory to the Process Line, CRC Press, 2001. [online] [Cit.05-09-2019]

Dostupné z:

[https://books.google.cz/books?id=E9peWTnT9TgC&printsec=frontcover&hl=sk&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.cz/books?id=E9peWTnT9TgC&printsec=frontcover&hl=sk&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)

[3] The Nobel Prize in Physics 1930, NobelPrize.Org. (n.d.) [online] [Cit.23-08-2019]

Dostupné z: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1930/raman/biographical/>

[4] D.-D. Chen, X.-F. Xie, H. Ao, J.-L. Liu, C. Peng, Raman spectroscopy in quality control of Chinese herbal medicine, Journal of the Chinese Medical Association. 80 (2017) 288–296. doi:10.1016/j.jcma.2016.11.009.

[5] M. Dendisová, P. Žvátora, P. Matějka, Ramanova spektrometrie, 2011 [online] [Cit.23-08-2019]

Dostupné z: <http://old.vscht.cz/anl/lach2/RAMAN.pdf>

[6] J. Látal a kol., Úvod do distribuovaných optovláknových systémů založených na Ramanově jevu pro měření teploty. 2010 [online]. [Cit.23-08-2019]

Dostupné z: <http://access.feld.cvut.cz/view.php?cisloclanku=2010030001>

[7] V. Prokopec, Detekce a identifikace aktivních složek a pomocných látek – Ramanova spektrometrie 2013 [online] [Cit.23-08-2019]

Dostupné z: <http://fchi-oppa.vscht.cz/uploads/OPPA/Leciva-spek-uvod-09-Raman.pdf>

[8] DW. Hahn, Raman scattering theory, 2007 [online] [Cit.23-08-2019]

Dostupné z: <http://plaza.ufl.edu/dwhahn/Raman%20Scattering%20Theory.pdf>

[9] R. Koplík, Infračervená a Ramanova spektroskopie, 2014 [online] [Cit.23-08-2019]

Dostupné z: [https://web.vscht.cz/~koplikr/7\\_FA\\_IR\\_Raman\\_2014.pdf](https://web.vscht.cz/~koplikr/7_FA_IR_Raman_2014.pdf)

[10] H.W. Siesler, Vibrational Spectroscopy, in: Reference Module in Materials Science and Materials Engineering, Elsevier, 2016. doi:10.1016/B978-0-12-803581-8.01318-7.

- [11] P.J. Larkin, IR and Raman Spectroscopy: Principles and Spectral Interpretation, 1st Edition, Elsevier: USA. 2011. 1-29; 55-57. ISBN: 978-0-12-386984-5
- [12] V. Stužka, Instrumentální metody chemické analýz, IV. Vibrační spektroskopie organ. molekul. 1. vyd. Olomouc: rektorát Univerzity Palackého v Olomouci, 1976.
- [13] M.Procházková, Využití Ramanovy spektrometrie pro analýzu vybraných směsí, Diplomová práce [online]., Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové CZ 2017 [Cit.23-08-2019]  
Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/85191>
- [14] E. Otyepková, L. Kvítek, M. Otyepka, A. Panáček : Infračervená spektroskopie, 2004,poslední revize stránek 1.2. 2005, [online] [Cit.23-08-2019]  
Dostupné z: [http://fch.upol.cz/skripta/zfcm/ir/ir\\_theorie.htm](http://fch.upol.cz/skripta/zfcm/ir/ir_theorie.htm)
- [15] J. Rantanen, J. Khinast, The Future of Pharmaceutical Manufacturing Sciences, Journal of Pharmaceutical Sciences. 104 (2015) 3612–3638. doi:10.1002/jps.24594.
- [16] Y.-S. Li, J.S. Church, Raman spectroscopy in the analysis of food and pharmaceutical nanomaterials, Journal of Food and Drug Analysis. 22 (2014) 29–48. doi:10.1016/j.jfda.2014.01.003.
- [17] A. Paudel, D. Rajjada, J. Rantanen, Raman spectroscopy in pharmaceutical product design, Advanced Drug Delivery Reviews. 89 (2015) 3–20. doi:10.1016/j.addr.2015.04.003.
- [18] H. Eksi-Kocak, S. Ilbasmis Tamer, S. Yilmaz, M. Eryilmaz, I.H. Boyaci, U. Tamer, Quantification and spatial distribution of salicylic acid in film tablets using FT-Raman mapping with multivariate curve resolution, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. 13 (2018) 155–162. doi:10.1016/j.ajps.2017.07.010.
- [19] S. Šašić, T. Prusnick, Fast Raman chemical imaging of tablets with non-flat surfaces, International Journal of Pharmaceutics. 565 (2019) 143–150. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.05.004.
- [20] H. Rebiere, M. Martin, C. Ghyselinck, P.-A. Bonnet, C. Brenier, Raman chemical imaging for spectroscopic screening and direct quantification of falsified drugs, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 148 (2018) 316–323. doi:10.1016/j.jpba.2017.10.005.
- [21] K. Kong, C. Kendall, N. Stone, I. Notingher, Raman spectroscopy for medical diagnostics — From in-vitro biofluid assays to in-vivo cancer detection, Advanced Drug Delivery Reviews. 89 (2015) 121–134. doi:10.1016/j.addr.2015.03.009.
- [22] M. Alunni Cardinali, D. Casagrande Pierantoni, S. Caponi, L. Corte, D. Fioretto, G. Cardinali, Meso-Raman approach for rapid yeast cells identification, Biophysical Chemistry. 254 (2019) 106249. doi:10.1016/j.bpc.2019.106249.

- [23] C. Black, O.P. Chevallier, C.T. Elliott, The current and potential applications of Ambient Mass Spectrometry in detecting food fraud, *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 82 (2016) 268–278. doi:10.1016/j.trac.2016.06.005.
- [24] T. Yang, B. Zhao, L. He, 8 - Raman instruments for food quality evaluation, in: J. Zhong, X. Wang (Eds.), *Evaluation Technologies for Food Quality*, Woodhead Publishing, 2019: pp. 119–143. doi:10.1016/B978-0-12-814217-2.00008-1.
- [25] R. Hu, T. He, Z. Zhang, Y. Yang, M. Liu, Safety analysis of edible oil products via Raman spectroscopy, *Talanta*. 191 (2019) 324–332. doi:10.1016/j.talanta.2018.08.074.
- [26] M.D. Hargreaves, K. Page, T. Munshi, R. Tomsett, G. Lynch, H.G.M. Edwards, Analysis of seized drugs using portable Raman spectroscopy in an airport environment-a proof of principle study, *J. Raman Spectrosc.* 39 (2008) 873–880. doi:10.1002/jrs.1926.
- [27] T. Čapoun, J. Matějka, Oborový portál pro BOZP: Ramanův spektrometr2007 [online]. [Cit.23-08-2019]  
Dostupné z: <http://www.bozpinfo.cz/ramanuv-spektrometr>