

UNIVERZITA KARLOVA
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra analytické chemie

MONITOROVÁNÍ DLOUHODOBÝCH PROCESŮ
POMOCÍ PRŮTOKOVÝCH METOD
(rešeršní práce)

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Vedoucí práce: Doc. PharmDr. Hana Sklenářová, Ph.D.

Hradec Králové, 2020

Zuzana Špačková

Poděkování

Chtěla bych touto cestou poděkovat doc.PharmDr. Haně Sklenářové, Ph.D. za cenné rady a pomoc při sepisování této práce. Dále mé rodině, která mi byla po celou dobu studia oporou.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal(a), jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

datum

podpis

OBSAH

1	SEZNAM ZKRATEK	5
2	ÚVOD.....	6
3	CÍL PRÁCE.....	7
4	TEORETICKÁ ČÁST	8
4.1	PRŮTOKOVÉ METODY	8
4.1.1	PRŮTOKOVÁ INJEKČNÍ ANALÝZA - FIA	8
4.1.2	SEKVENČNÍ INJEKČNÍ ANALÝZA - SIA.....	11
5	REŠERŠNÍ ČÁST.....	15
5.1	VYUŽITÍ PRŮTOKOVÝCH METOD PRO MONITOROVÁNÍ.....	15
5.1.1	FARMACEUTICKÉ APLIKACE	18
5.1.2	MONITOROVÁNÍ KVALITY VODY	20
5.1.3	BIOTECHNOLOGICKÉ APLIKACE.....	22
5.2	SHRNUTÍ.....	24
6	ZÁVĚR	25
7	SEZNAM OBRÁZKŮ.....	26
8	POUŽITÁ LITERATURA	27

1 SEZNAM ZKRATEK

CFA - kontinuální průtoková analýza

CVAAS – atomová absorpční spektrometrie studených par

DMPD - N,N-dimethyl-p-fenylendiamin

FIA - průtoková injekční analýza

HPLC - vysokoúčinná kapalinová chromatografie

MPV - vícecestný ventil

SFA - segmentovaná průtoková analýza

SIA - sekvenční injekční analýza

SIC - sekvenční injekční chromatografie

2 ÚVOD

Průtokové metody patří v dnešní době mezi využívané techniky, především při rychlých analytických stanoveních. Tyto metody, mezi které patří například průtoková injekční analýza nebo sekvenční injekční analýza, umožňují snadnou automatizaci a využívají se i při monitorování delších časových úseků. Mezi hlavní výhody patří přesnost, vysoká spolehlivost a opakovatelnost.

Monitorování těžkých kovů nebo dalších nečistot v pitných, povrchových i odpadních vodách patří mezi důležitá stanovení, která jsou pomocí průtokových metod zjišťována, protože by mohlo dojít například ke zdravotním potížím po požití takové vody. Nebo by jejich vyšší obsah mohl mít neblahý vliv na okolní životní prostředí.

3 CÍL PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je shromáždění odborných článků na téma monitorování dlouhodobých procesů pomocí průtokových metod, jejich uspořádání do přehledné tabulky a následné porovnání. Dalším bodem bude hodnocení průtokových metod z hlediska rychlosti, jednoduchosti stanovení a použité detekce.

Tato práce sumarizuje a porovnává metody vyvinuté s využitím průtokových technik publikovaných od roku 1996. Práce, které jsou staršího data vydání, nejsou do bakalářské práce zahrnuty.

4 TEORETICKÁ ČÁST

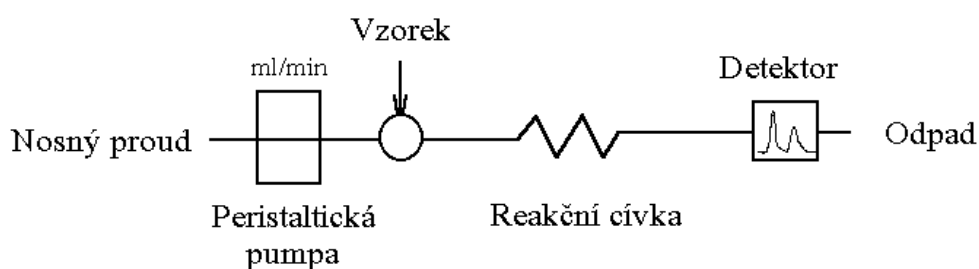
4.1 PRŮTOKOVÉ METODY

Jedná se o jednoduché a instrumentálně méně náročné techniky, samotné stanovení v průtokových systémech je většinou velmi rychlé. Charakteristickým rysem pro tento typ analytických technik je použití nosného proudu, který může obsahovat činidlo. Díky mísení nosného proudu, činidla a vzorku dochází k chemické reakci. Produkt chemické reakce je následně detekován v průtokové cele detektoru. Jako výhodou můžeme vyzdvihnout dávkování malých objemů vzorků, a tedy i malé spotřeby reagensů. Ze zásobních lahví jsou chemikálie přímo nasávány systémem hadiček, takže kontakt pracovníka s chemikáliemi je minimální.

K metodám, které jsou založené na využití nosného proudu, patří kontinuální průtoková analýza (CFA), segmentovaná průtoková analýza (SFA), průtoková injekční analýza (FIA), sekvenční injekční analýza (SIA) a sekvenční injekční chromatografie (SIC). Blíže se budeme zabývat technikami FIA a SIA.

4.1.1 PRŮTOKOVÁ INJEKČNÍ ANALÝZA - FIA

Průtoková injekční analýza (FIA) je první nestacionární průtokovou technikou, která přináší převratné zrychlení analýzy (1). Tato technika využívá plynulý tok roztoků a je založena většinou na vstřikování vzorků do proudu činidla.



Obr. č. 1: Základní schéma zapojení průtokové injekční analýzy (2).

Základní schéma zapojení systému průtokové injekční analýzy se skládá ze 4 částí (obrázek č. 1):

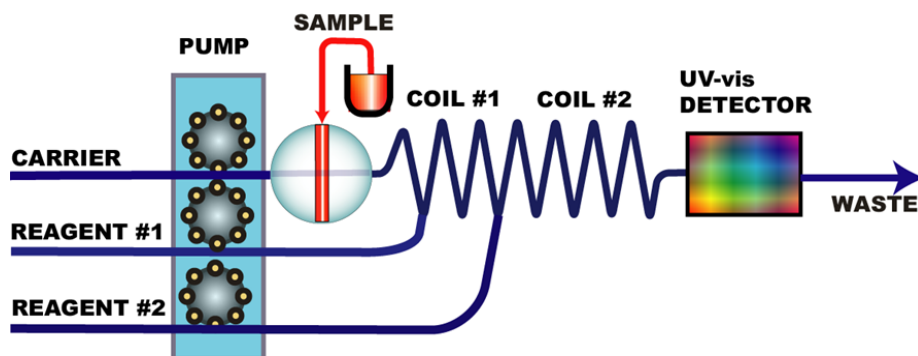
- Zdroj proudu kapaliny - peristaltické čerpadlo
- Injekční systém – dvou-polohový dávkovací ventil se smyčkou daného objemu
- Reakční zóna - mísící cívka
- Detektor

Pohyb vzorku i činidel, jejich vzájemné mísení i chemická reakce probíhá v hadičkách vyrobených z teflonu nebo polyethylenu. Vnitřní průměr hadiček se pohybuje v rozmezí 0,5 - 1 mm.

4.1.1.1 PRINCIP FIA

Pomocí injekčního ventilu se vzorek dávkuje do nosného proudu, který zpravidla obsahuje již i činidlo. Objem vzorku je dán časem plnění dávkovací smyčky (1). Nadávkované vzorky se pohybují v hadičkách průtokového systému směrem k detektoru. Dochází při tom k mísení činidla se vzorkem. Na konci systému se nalézá detektor. Ten detekuje barvu nebo jiný parametr produktu, který vznikl při průtoku systémem. Vzniklý produkt putuje do průtokové detekční cely. Rychlý průchod vzorků systémem, promísení s činidlem a tvorba produktu jsou přesně kontrolovány - v moderních přístrojích pomocí ovládacího programu (1).

V praxi se často můžeme setkat s vícekanálovým systémem. Každý kanál se využívá pro jiný roztok jako je činidlo, pomocná látka a nosný proud. Propojení kanálů se nachází v mísících bodech, zde také dochází k přeměně vzorku na produkt, který lze detekovat (Obr. č. 2).



Obr. č. 2: Vícekanálový FIA systém (1).

Carrier - nosný proud; Reagent 1 a 2 – činidla; Pump-peristaltické čerpadlo; Sample – vzorek; Coil 1 a 2 - mísící cívky; Detector – detektor; Waste - odpad

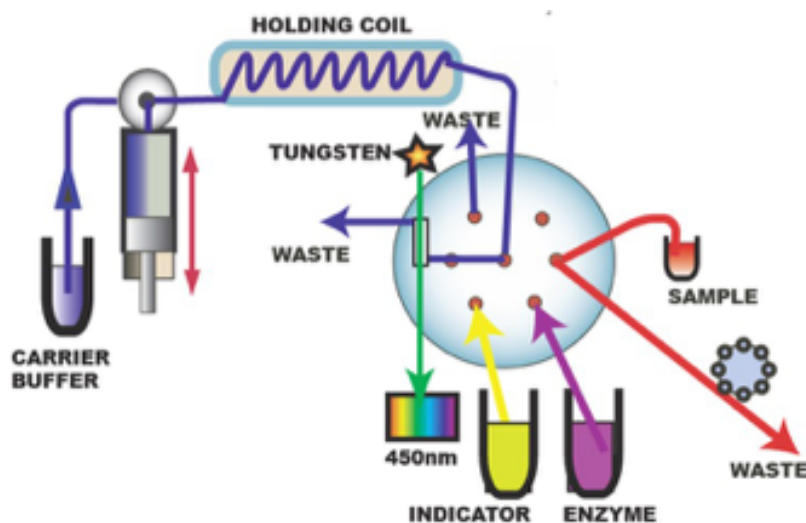
Kontrolovaná disperze zajistí, aby se vzorek s činidlem promíchaly, ale nemusí přitom dojít k ustanovení rovnováhy a vzniká koncentrační gradient. Mezi základní parametry řadíme reprodukovatelný nástřik, reprodukovatelné časování a reprodukovatelnou disperzi.

FIA systém je obecně velmi výkonný, za krátký časový úsek zvládne analyzovat větší série vzorků. Kladně lze hodnotit také jeho schopnost automatizace barevných reakcí, při které je možné stanovení velkého množství analytů (1).

Za nevýhodu lze označit pulzování a následná rozdílná rychlost toku nosného proudu a ostatních roztoků v čase.

4.1.2 SEKVENČNÍ INJEKČNÍ ANALÝZA - SIA

Sekvenční injekční analýza patří do další generace průtokových technik. Rozdíl proti FIA spočívá v nosném proudu, který je zde diskontinuální, tudíž umožňuje přímý i zpětný tok. Tímto je možné dosáhnout lepší přeměny analytu na produkt (3). Peristaltické čerpadlo bylo nahrazeno pístovým čerpadlem řízeným krokovým motorem a injekční ventil byl nahrazen vícecestným selekčním ventilem. Díky němu může být do systému vstříkovan přesný objem analytu, činidla, pomocné látky apod.

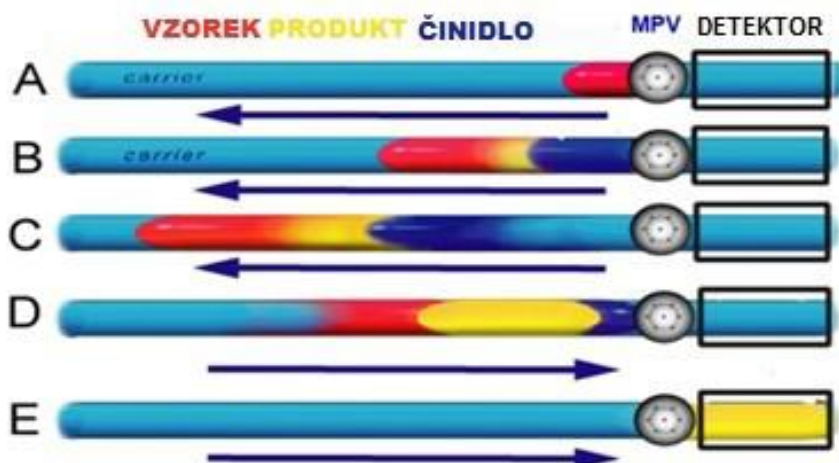


Obr. č. 3: Základní schéma SIA (4).

Carrier buffer - nosný proud; Pístové čerpadlo; Holding coil - mísící cívka; Vícecestný selekční ventil; Indicator, Enzyme – činidla; Waste – odpad; Detector - detektor

4.1.2.1 PRINCIP SIA

Principem sekvenční injekční analýzy je postupné dávkování vzorku a činidla díky selekčnímu vícecestnému ventilu a čerpadlu. Nosný proud zase umožňuje dokonalé promísení zón a vznik produktu. Dále je potřebný pro dopravu vzorku k detektoru, kde se měří odezva signálu, který je následně zobrazen píkem.

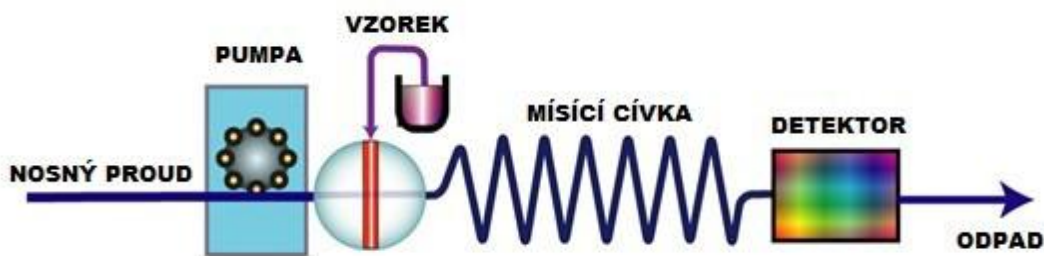


Obr. č. 4: Princip SIA (1).

A - aspirace vzorku, B - aspirace činidla, C - nosný proud unáší vzorek i činidlo, D - zpětný tok, E - detekce

4.1.2.2 POPIS SIA SYSTÉMU

V SIA systému najdeme nízkotlaké obousměrné pístové čerpadlo, mísící cívky, vhodný detektor a jako hlavní část vícecestný selekční ventil (MPV). Díky MPV lze použít různá činidla bez nutné změny konfigurace SIA systému. Většinou se setkáváme s šesti až deseticestným ventilem. Na propojení celého systému se používají hadičky, které mají malý vnitřní průměr, kolem 0,7 mm.



Obr. č. 5: Základní schéma systému SIA (1).

U SIA techniky je možné provést změny dávkovaného objemu vzorku od jednotek až po stovky μl programováním otevření kanálu selekčního ventilu a tím optimalizovat disperzi zóny vzorku a citlivost stanovení (2). Dávkování vzorku i činidla je velmi přesné a lze použít řízené časování a tím sledovat např. kinetiku reakce. Díky MPV a přepínání pozic portů MPV jsou nadávkována činidla a vzorek do jednotlivých zón v mísící cívkě. Při samotné analýze dochází k promíchání jednotlivých zón s nosným proudem. Pro lepší promísení je v systému obousměrné pístové čerpadlo, které zajistí zpětný tok. Opakováním změny směru dojde k dostatečnému promísení, překryvu zón a ke vzniku produktu. Obousměrná pístová pumpa také zajistí menší spotřebu činidel. Díky této skutečnosti můžeme používat i dražší nebo toxická činidla.

Přesná synchronizace a opakovatelnost těchto kroků je nutnou podmínkou k dosažení disperze jednotlivých zón v SIA systému a tím i k získání koncentračního gradientu reakčního produktu, resp. odpovědi detektoru (5). Z výše citované části můžeme odvodit další nezbytnou část systému a tím je vhodný mikroprocesor - PC, kterým musí být vybaven vhodným softwarem. Řídí kroky měřicího cyklu a současně sbírá, uchovává a vyhodnocuje výstupní data (5). Například lze pomocí programu zvolit porty, z kterých budou čerpána činidla. Tedy při použití více činidel není potřeba přestavět celý systém. Regulovat můžeme i rychlost toku, ta závisí např. na stabilitě produktu, typu chemické reakce, detektoru.

- rychlý průtok (100-200 $\mu\text{l/s}$) pro promývání nebo plnění nosným proudem
- střední průtok (50 $\mu\text{l/s}$) pro nástřik pomocných látek např. pufru
- nízký průtok (20 $\mu\text{l/s}$) pro nástřik vzorku a činidla
- velmi nízký průtok (10 $\mu\text{l/s}$) při průchodu produktu detektorem

4.1.2.3 UPLATNĚNÍ SIA V PRAXI

V praxi se s touto technikou setkáváme při stanovení anorganických iontů i organických sloučenin, včetně léčiv. SIA umožňuje provádět analýzu početných sérií vzorků s uspokojivou spolehlivostí.

Do této oblasti patří stanovení anorganických iontů ve vodách povrchových, pitných i odpadních pro kontrolu kvality - z kationtů jsou to např. Ca^{2+} spolu s Mg^{2+} , Fe^{3+} , z aniontů např. Cl^- , F^- , NO_2^- , NO_3^- . SIA technikou byla též stanovována stopová množství některých těžkých kovů jako vanadu, molybdenu a chromu v různých mocenstvích (5).

Dalším odvětvím, kde se SIA používá, jsou různé bioanalytické a farmaceutické aplikace. V rámci imunoanalytických stanovení byly vyvinuty speciální typy detekčních cel, které umožňují imobilizaci protilátek nebo antigenů přímo v SIA systému (5). Příkladem je stanovení imunoglobulinu G, kde jsou částice zakotveny pomocí magnetického pole. Co se týká farmaceutických aplikací, setkáme se se stanovením účinných látek ve farmaceutických přípravcích včetně jejich uvolnění v rámci disolučních (pevné lékové formy typu tablet) nebo liberačních (polotuhé lékové formy typu mastí a gelů) testů.

5 REŠERŠNÍ ČÁST

5.1 VYUŽITÍ PRŮTOKOVÝCH METOD PRO MONITOROVÁNÍ

V následující části práce se budu věnovat jednotlivým metodám pro monitorování s využitím průtokových metod a jejich srovnání. Jednotlivá stanovení byla vyhledávána v článcích z internetových databází Web of knowledge a Sciencedirect. Jako klíčová slova byla použita kombinace průtokových metod + on-line monitorování ve spojení s životním prostředím nebo maticí vzorku.

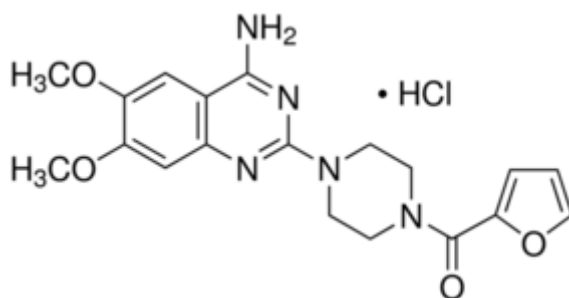
Tabulka 1 - Aplikace průtokových metod v oblasti monitorování

Analyt	Matrice	Zpracování	Průtoková technika	Délka testu	Rychlost dávkování [h ⁻¹]	Objem vzorku [μl]	Detekce	Citace
Prazosin hydrochlorid	Tablety	Disoluce	SIA	60 min	70	15	Fluorimetrie	(6)
Ergotamin tartarát	Tablety	Disoluce	SIA	20 min	120	40	Fluorimetrie	(7)
Propranolol hydrochlorid	Tablety	Disoluce	SIA	120 min	60	25	Fluorimetrie	(8)
Reserpin	Tablety	Disoluce	FIA	50 min	90		Spektrofluorimetrie	(9)
Reaktivní fosfor	Odpadní voda	Disoluce	FIA	90 dní	6	80	Polovodičový fotometrický detektor	(10)
Rtuť	Povrchová voda	Kontrola kvality	SIA		6		CVAAS	(11)
Amoniak	Odpadní voda	Kontrola kvality	SIA	45 minut	16		Spektrofotometrie	(12)
Galaktosid	Potraviny		FIA	30 dní	18	50	Biosenzor	(13)

Glukóza	Potraviny		FIA	30 dní	18	50	Biosenzor	(13)
Sulfid	Saccharomyces cerevisiae	Fermentace	SIA	6 h	150	120-800	Spektrometrie	(14)
L-cystein	Saccharomyces cerevisiae	Fermentace	SIA	300 s (1 cyklus)	15	50-200	Fluorimetrie	(15)
Kyselina fumarová	Rhizopus oryzae	Kultivace-fermentace	FIA	55 h		75	Fluorimetrie	(16)

5.1.1 FARMACEUTICKÉ APLIKACE

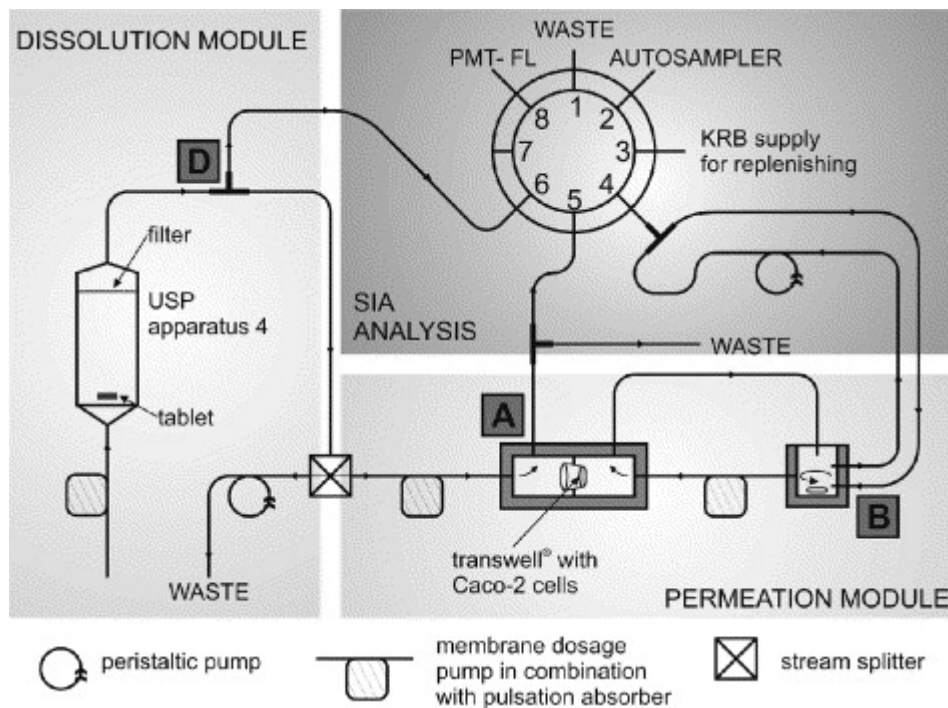
První práce (6) se zabývá kontrolou kvality léčiva Deprazolin[®] v tabletách a monitorováním disolučních profilů účinné látky hydrochloridu prazosinu. Test výše zmíněných tablet byl naprogramován na dobu 60 minut s dávkováním vzorku s frekvencí 70 h⁻¹. Výsledky, které byly získané metodou SIA, byly dále porovnávány s oficiálně doporučenou metodou, kterou je HPLC stanovení. Detekce proběhla s použitím citlivé fluorimetrické metody.



Obr. č. 6: Chemická struktura hydrochloridu prazosinu (17).

Druhá práce pomocí metody SIA monitoruje disoluci ergotaminu ve formě tartrátu v tabletách Bellaspon[®]. Test byl naprogramován na 20 minut s nepřetržitou dávkovací rychlostí 120 h⁻¹ (7). Objem vzorku, který byl dávkován do systému, činil 40 μ l. Měření bylo provedeno opět s pomocí fluorimetrického detektoru.

Další práce, která spadá do oblasti farmaceutických aplikací, se zabývá rozpouštěním a permeací propranololu v tabletách. Cílem byla automatizace vzorkování pro stanovení jak disoluce, tak permeace účinné látky přes buněčnou membránu. Nástřik vzorku probíhal při vysoké vzorkovací frekvenci 60 h⁻¹ (8). Délka testu byla nastavena na 120 minut při dávkovacím objemu 25 μ l. Produkt byl detekován fluorimetricky.



Obr. č. 7: Schématické uspořádání automatizovaného přístroje pro současné monitorování disoluce a permeace (8).

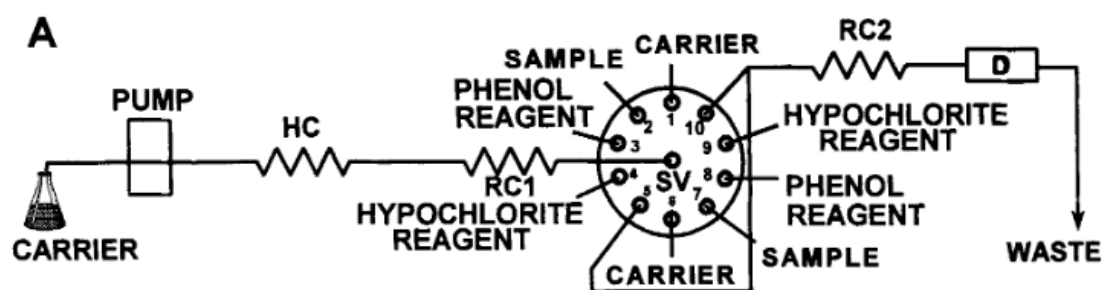
Poslední práce se zabývá disolucí a stanovením obsahu reserpinu v tabletách pomocí FIA metody v přítomnosti acetonu. Bylo zjištěno, že aceton urychluje on-line fotochemickou přeměnu reserpinu na intenzivně fluorescenční produkt (9). Měření bylo opakováno po dobu 30 dní. Během této doby byly v rámci udržení přesnosti měření vyměněny například filtrační membrána vzorku a hadičky čerpadla. Pro takto dlouhá měření je velice důležitá i správná validace.

5.1.2 MONITOROVÁNÍ KVALITY VODY

V první práci této podkapitoly je popsán automatizovaný průtokový injekční analyzátor pro stanovení rozpuštěného reaktivního fosforu v odpadních vodách, který probíhal po dobu 30 dní (10). Do systému byl čerpán vzorek o objemu 80 μl při dávkování 6 h^{-1} . Detekce poté probíhala pomocí polovodičového fotometrického detektoru.

Měření pro zjištění míry znečištění rtutí probíhalo na řece Labi. Test byl prováděn v dlouhém časovém úseku při dávkování 6 h^{-1} . Stanovení je důležité pro kontrolu kvality životního prostředí. V tomto případě byla pro stanovení rtuti použita citlivá a selektivní metoda atomové absorpční spektrometrie se studenou parou (CVAAS) (11).

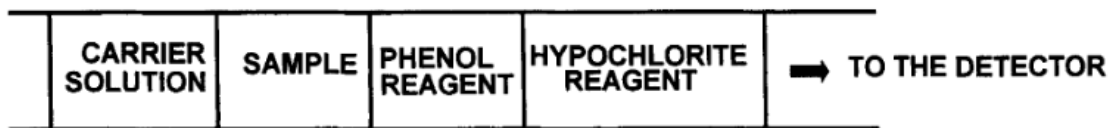
Dalším prováděným monitorováním bylo stanovení amoniaku v odpadních vodách pomocí SIA systému. Systém byl plně automatizovaný a byl schopen sledovat obsah amoniaku s frekvencí 16 vzorků za hodinu (12). Pro stanovení amoniaku byla využita reakce s chlornanovými ionty, při které vzniká monochloramin. Ten poté reaguje s fenolickou sloučeninou v přítomnosti tetraboritanu sodného za vzniku modré sloučeniny indofenolového typu, která byla stanovena spektrofotometricky při 640 nm (18).



Obr. č. 8: Schématický diagram analyzátoru SI použitého pro stanovení amoniaku (A) (12).

HC - hlavní cívka, RC - reakční cívka, SV - selekční ventil, D – detektor, Carrier - nosný proud, pump - pístové čerpadlo, sample - vzorek, waste – odpad

B

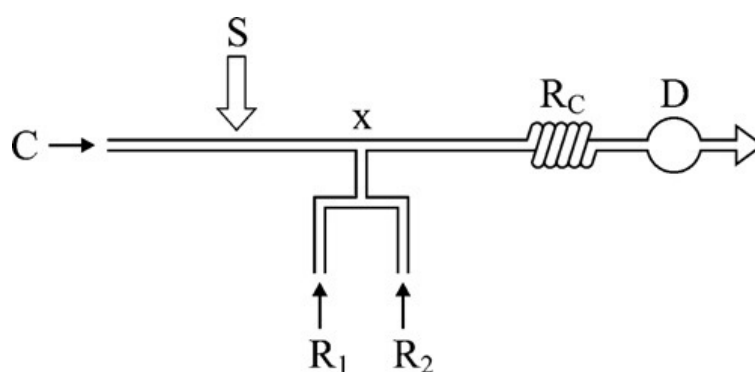


Obr. č. 9: Posloupnost nosného roztoku, vzorku, fenolového činidla, chlornanového činidla a detekce (12).

5.1.3 BIOTECHNOLOGICKÉ APLIKACE

Několik galaktózových konjugátů a glycerol byly monitorovány pomocí biosenzoru ve FIA systému pomocí enzymu galaktooxidázy a snímače na bázi Clarkových elektrod (13). Optimální pH pro toto stanovení za experimentálních podmínek bylo nastaveno na hodnotu 7,4. Pro dostatečně citlivou detekci byl nastaven injekční objem na 50 μl a dávkovací rychlost 18 vzorků za hodinu.

Další monitorovanou látkou byl sulfid během fermentace sacharidů. Tento postup zahrnoval jako činidlo N,N-dimethyl-p-fenylendiamin (DMPD), který byl aplikován na monitorování fermentace cukru způsobené *Saccharomyces cerevisia*. Plynné chemické látky, které vznikají tímto fermentačním procesem, zejména CO_2 , jsou zachyceny, což umožňuje odebrání vzorku a jeho nástřik do průtokového systému (14).



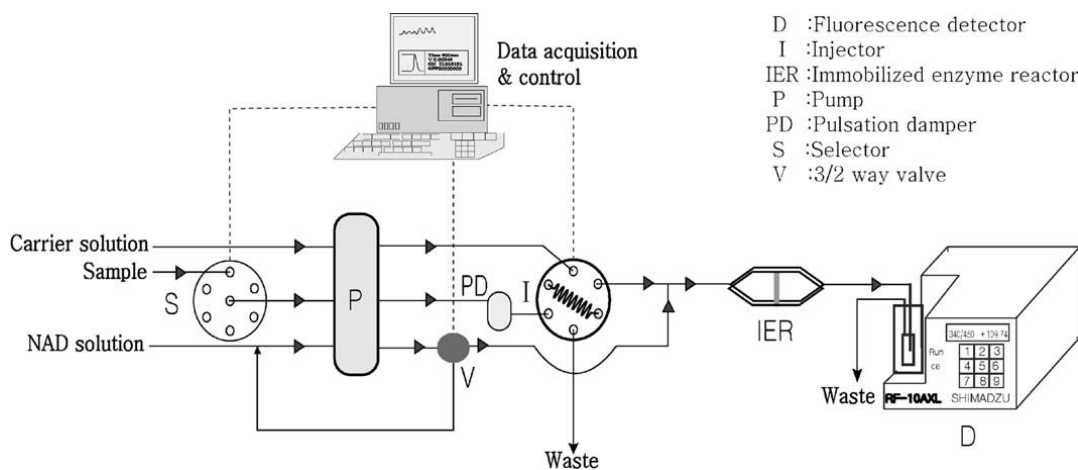
Obr. č. 10: FIA přístroj pro monitorování sulfidu při fermentaci cukrů (14).

C - nosný proud NaOH, S - vzorek, x – míšící bod R_1 a R_2 = DMPD a Fe(III), R – míšící reakční cívka, D - detektor

Třetí práce z této podkapitoly biotechnologických aplikací se zabývala on-line stanovením koncentrací L-cysteinu. Byla založena na redoxní reakci L-cysteinu s železem Fe(III) v přítomnosti 1,10-fenantrolinu a spektrofotometrické detekci červeného komplexu (15). SIA systém byl použit opět ve fermentačním procesu *Saccharomyces cerevisiae* pro sledování koncentrace L-cysteinu. Pro zvýšení citlivosti bylo použito dávkování 15 h^{-1} a dávkovací objem 180 μl .

Poslední práce poukazuje na on-line monitorování obsahu kyseliny fumarové v biologických procesech. Pro on-line monitorování byl pomocí fumarázy a

imobilizované malát-dehydrogenázy vyvinut jednoduchý FIA systém s vysokou stabilitou a dobrou citlivostí stavení s využitím imobilizace enzymů na nosiči VA-Epoxy Biosynth E3 (16). Výsledky on-line monitorování byly porovnány s off-line měřeními daty v HPLC systému. Porovnání prokázalo shodu získaných výsledků. Celková doba testu byla 55 h^{-1} při nástřiku $75 \mu\text{l}$ vzorku.



Obr. č. 11: Schéma FIA systému pro stanovení kyseliny fumarové (16).

5.2 SHRNUÍ

Techniky FIA a SIA patří mezi skupinu průtokových metod s možností automatizovat složité postupy při analýze velkých sérií vzorků instrumentálními metodami (5). Mezi silné stránky těchto průtokových technik patří univerzálnost, rychlá odezva, možnost sledování kinetiky a vysoká spolehlivost.

V této práci se zabírám pouze malou částí využití průtokových metod. Mezi důležité aplikace patří ty farmaceutické. Výhodou je aplikace na širokou škálu matric, jako jsou pevné matrice (tablety, tobolky), polotuhé vzorky (masti, krémy), kapaliny (emulze, suspenze, roztoky) a možnost stanovení různých účinných látek s různými terapeutickými účinky (18). Většina aplikací se věnuje kontrole kvality nebo použití v kinetických testech, kde se po dobu analýzy nastaví vhodný objem vzorku, čas a podmínky reakce.

Pro biotechnologické aplikace je víc využívána technika FIA. Skutečnost, že detekci biologických látek zprostředkovanou enzymy lze snadno implementovat do FIA systému, byla využita jako klíčový nástroj pro monitorování biologických procesů (19).

Co se týká analýzy vody, používají se průtokové metody pro sledování kvality vody s možností automatizovaného stanovení celé řady anorganických i organických analytů. FIA je v této oblasti nejčastěji používaná díky snadné manipulaci se vzorkem, snadné miniaturizaci, rychlosti analýzy a přesnému stanovení (20).

V poslední době se při výběru analytické techniky klade důraz na moderní postupy. Mezi posuzované parametry se řadí nižší spotřeba organických rozpouštědel a dalších činidel včetně menšího množství vyprodukovaného odpadu, který může nepříznivě ovlivňovat životní prostředí (21).

6 ZÁVĚR

Tato práce obsahuje souhrnné informace o analytických metodách použitých pro dlouhodobé monitorování. Především byl kladen důraz na průtokové metody, a to na průtokovou injekční analýzu a sekvenční injekční analýzu. Zahrnuty jsou všeobecné informace a vlastnosti jednotlivých metod, včetně principu s popisem průtokových systémů.

Druhá část bakalářské práce byla věnována konkrétním příkladům dlouhodobého monitorování z různých odvětví jako jsou farmaceutické aplikace založené většinou na disoluci účinné látky z léčivého přípravku, kontrola kvality vody a biotechnologické aplikace. Do hodnocení bylo zahrnuto 12 odborných článků a jejich metody byly porovnávány podle vybraných analytických parametrů – typ průtokového systému, matrice vzorku a stanovovaná látka, detekce, dávkovaný objem vzorku, frekvence dávkování a celková délka testu. Z popsaných prací vyplývá velký potenciál průtokových technik pro rychlé monitorování těchto procesů v reálném čase.

7 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. č. 1: Základní schéma zapojení průtokové injekční analýzy (2).	8
Obr. č. 2: Vícekanálový FIA systém (1).	10
Obr. č. 3: Základní schéma SIA (4).	11
Obr. č. 4: Princip SIA (1).	12
Obr. č. 5: Základní schéma systému SIA (1).	13
Obr. č. 6: Chemická struktura hydrochloridu prazosinu (17).	18
Obr. č. 7: Schématické uspořádání automatizovaného přístroje pro současné monitorování disoluce a permeace (8).	19
Obr. č. 8: Schématický diagram analyzátoru Si použitého pro stanovení amoniaku (A) (12).	20
Obr. č. 9: Posloupnost nosného roztoku, vzorku, fenolového činidla, chlornanového činidla a detekce (12).	21
Obr. č. 10: FIA přístroj pro monitorování sulfidu při fermentaci cukrů (14).	22
Obr. č. 11: Schéma FIA systému pro stanovení kyseliny fumarové (16).	23

8 POUŽITÁ LITERATURA

- (1) RUZICKA, J. *Flow injection analysis* [online]. [cit. 2020-08-05]. Dostupné z: <https://www.flowinjectiontutorial.com/Methods%201.0%20Flow%20Injection.html>
- (2) *Průtoková injekční analýza se spektrofotometrickou detekcí* [online]. [cit. 2020-08-07]. Dostupné z: <https://web.natur.cuni.cz/~analchem/pprakt/fia.pdf>
- (3) *Sekvenční injekční analýza* [online]. [cit. 2020-08-07]. Dostupné z: <https://web.natur.cuni.cz/~analchem/pprakt/sia.pdf>
- (4) SKLENÁŘOVÁ, H. *Neseparační průtokové metody* [online]. In: [cit. 2020-08-07]. Dostupné z: <http://www.faf.cuni.cz/studium/Materialy/Katedra%20analytick%C3%A9%20chemie/Zdravotnick%C3%A1%20bioanalytika/Speci%C3%A1ln%C3%AD%20instrument%C3%A1ln%C3%AD%20metody/P%20C5%99edn%C3%A1%20C5%A1ky/Ne-separa%C4%8Dn%C3%AD%20pr%C5%AFtokov%C3%A9%20metody.pdf>
- (5) PASEKOVÁ, H., M. POLÁŠEK a P. SOLICH. Sekvenční injekční analýza. *Chemické listy*. Praha: Česká společnost chemická, 1999, (93), 354-359.
- (6) LEGNEROVÁ, Z., J. HUCLOVÁ, R. THUN a P. SOLICH. Sensitive fluorimetric method based on sequential injection analysis technique used for dissolution studies and quality control of prazosin hydrochloride in tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online]. Elsevier, 2004, 34(1), 115-121 [cit. 2020-08-11].
- (7) LEGNEROVÁ, Z., H. SKLENÁŘOVÁ a P. SOLICH. Automated sequential fluorimetric determination and dissolution studies of Ergotamine Tartrate in pharmaceuticals. *Talanta* [online]. Elsevier, 2002, 58(6), 1151-1155 [cit. 2020-08-11]. DOI: 10.1016/S0039-9140(02)00416-2. Dostupné z: [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(02\)00416-2](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(02)00416-2)
- (8) MOTZ, S.A., J. KLIMUNDOVÁ, U.F. SCHAEFER, S. BALBACH, T. EICHINGER, P. SOLICH a C.-M. LEHR. Automated measurement of permeation and dissolution of propranolol HCl tablets using sequential injection analysis. *Analytica Chimica Acta* [online]. Elsevier, 2007, (581), 174-180 [cit. 2020-08-11]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.07.080>.

- (9) CHEN, HENGWU a QIAOHONG HE. Flow injection spectrofluorimetric determination of reserpine in tablets by on-line acetone sensitized photochemical reaction. *Talanta* [online]. Elsevier, 2000, (53), 463-469 [cit. 2020-08-12]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(00\)00512-9](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(00)00512-9).
- (10) BENSON, R.L., Y.B. TRUONG, I.D. MCKELVIE, B.T. HART, G.W. BRYANT a W.P. HILKMANN. Monitoring of dissolved reactive phosphorus in wastewaters by flow injection analysis. Part 2. On-line monitoring system. *Water Research* [online]. 1996, 30(9), 1965-1971 [cit. 2020-08-12].
- (11) ELSHOLZ, O., FRANK, C., STACHEL, B., REINCKE, H., EBINGHAUS, R. Sequential standard addition for on-line monitoring mercury in the river Elbe. *Analytica Chimica Acta* [online]. Elsevier, 2001, (438), 251-258 [cit. 14-8-2020], DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)00964-3](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)00964-3)
- (12) VAN STADEN, J.F. a R.E. TALJAARD. Determination of ammonia in water and industrial effluent streams with the indophenol blue method using sequential injection analysis. *Analytica Chimica Acta* [online]. Elsevier, 1997, (344), 281-289 [cit. 2020-08-14]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(96\)00523-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(96)00523-5).
- (13) VÉGA, F. a A. NÚEZ. On -line monitoring of galactoside conjugates and glycerol by flow injection analysis. *Analytica Chimica Acta* [online]. 1998, (373), 57-62 [cit. 2020-08-14]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(98\)00389-4](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(98)00389-4).
- (14) SILVA, C.R., V.A.F BARROS, L.C. BASSO a E.A.G. ZAGATTO. Spektrophotometric flow injection monitoring of sulfide during sugar fermentation. *Talanta* [online]. Elsevier, 2011, 85(3), 1703-1705 [cit. 2020-08-14]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.07.004>.
- (15) LEE, SEUNG-HYUN, OK-JAE SOHN, KYUNG-AH HAN, GI WOO HYUNG, SUNG HYO CHOUGH a JONG IL RHEE. Sequential injection analysis system for on-line monitoring of L-cysteine concentration in biological processes. *Talanta* [online]. Elsevier, 2005, (68), 187-192 [cit. 2020-08-16]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2005.06.049>.
- (16) RHEE, JONG IL a OK-JAE SOHN. Flow injection system for on-line monitoring of fumaric acid in biological processes. *Analytica Chimica Acta* [online]. 2003, (499), 71-80 [cit.2020-08-16]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2003.08.029>.

- (17) *Prazosin hydrochloride* [online]. [cit. 2020-08-16] Dostupné z: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/p7791lang=enregion=CZ>
- (18) PIMENTA, A.M., MONTENEGRO, M.C.B.S.M., ARAÚJO, A.N., MARTNEZ CALATAYUD, J., Application of sequential injection analysis to pharmaceutical analysis, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* [online], 2006, (40), 16-34, [cit. 2020-09-06], DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.10.006>
- (19) OLSSON, L., SCHULZE, U., NIELSEN, J., On-line bioprocess monitoring- an academic discipline or an industrial tool *Trends in Analytical Chemistry*, [online], 1998, 17(2), 88-95, [cit. 2020-09-06] DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(97\)00125-8](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(97)00125-8)
- (20) MIR, M., ESTERA, J.M., CERDÁ, V., Application of flowing stream techniques to water analysis. Part I. Ionic species: dissolved inorganic carbon, nutrients and related compounds, *Talanta* [online], Elsevier, 2003, (60), 867-886 [cit. 2020-09-06], DOI: [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(03\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(03)00172-3)
- (21) ALDSTATT, J.H., OLSON, D. C. WOLCOTT, D.K., MARSCHALL, G. D. STIEG, S.W. Flow and Sequential Injection Analysis Techniques in Process Analysis, *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, 2006 [online] Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/JAldstadt/publication/229704350FlowandSequentialInjectionAnalysisTechniquesinProcessAnalysis/links/5a157fc1458515005213437b/Flow-and-Sequential-Injection-Analysis-Techniques-in-Process-Analysis.pdf?origin=publication_detail