

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

დარეჯან ღულუნიშვილი

სუსტი მჟავა ბუნების ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფა  
პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით  
მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში

სადოქტორო პროგრამა - ქიმია

შიფრი - 0503

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი

2017 წელი

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ფარმაციის დეპარტამენტში და ივ. ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის, ზუსტი და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრაზე .

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: ქ.მ.დ., პროფესორი მაია ცინცაძე

რეცენზენტები: -----  
-----

დაცვა შედგება 2017 წლის „-----“ .----- , ----- საათზე საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს კოლეგიის სხდომაზე, კორპუსი II, მე-3 სართული, აუდიტორია კომპიუტერული ცენტრის სასემინარო დარბაზი.  
მისამართი: 0175, თბილისი, კოსტავას 69.

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ს ბიბლიოთეკაში,  
ხოლო ავტორეფერატის – ფაკულტეტის ვებ-გვერდზე

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი

/ზ.გელიაშვილი/

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

**თემის აქტუალობა და კვლევის მიზანი.** ქირალობა დამახასიათებელია მრავალი სინთეზური და ბუნებრივი ნივთიერებისათვის, როგორც არის სამკურნალო საშუალებები, საკვები დანამატები, სასოფლო-სამეურნეო მხამქიმიკატები და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთები, რომელთა ნახევარზე მეტი ერთ ქირალურ ცენტრს მაინც შეიცავს. ერთი ქირალური ცენტრის შემცველი ქირალური ნივთიერებები არსებობს ორი ენანტიომერის ნარევის სახით. ნაერთის მხოლოდ ერთი ენანტიომერია პასუხისმგებელი გარკვეულ ქმედებაზე, ხოლო მეორე ენანტიომერს არ გააჩნია შესამჩნევი ფიზიოლოგიური აქტივობა. თუმცა, ხშირად ორივე ენანტიომერის, განსაზღვრული თანაფარდობის, არსებობაა საჭირო ოპტიმალური შედეგის მისაღებად. „ამერიკის წამლისა და საკვები პროდუქტების სააგენტო“ (FDA) მოითხოვს მათი ენანტიომერული შედგენილობის მონიტორინგს, რამაც განაპირობა ენანტიომერული ნარევის ანალიზური და პრეპარატული დაყოფის მეთოდების დამუშავების აქტუალობა.

ნიმუშის ასაკის შესახებ მნიშვნელოვანი დასკვნები შეიძლება გაკეთდეს ენდოგენური ქირალური ნივთიერების ენანტიომერული შემადგენლობის ანალიზით, რაც მნიშვნელოვანია როგორც კრიმინალისტიკაში, ასევე არქეოლოგიაში.

ქირალური სამკურნალო საშუალებების ენანტიომერული ნარევის ანალიზური დაყოფის, მათი რაოდენობრივი განსაზღვრის ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ და აღიარებულ, ფარმაკოპეულ მეთოდს წარმოადგენს მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია. ამას განაპირობებს მეთოდის უნივერსალურობა, სიმარტივე, ქირალური სტაციონარული ფაზების (ქსფ) ფართო არჩევანი და მათი ხელმისაწვდომობა. ამასთანავე თითქმის ყველა დაყოფა შეიძლება ჩატარდეს ოთახის მიახლოებულ ტემპერატურასთან, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების კვლევისას.

დღეისათვის ქირალური უძრავი ფაზების დიდი არჩევანი არსებობს. ლიტერატურაში 200 - მდე ასეთი კომერციულად ხელმისაწვდომი ფაზაა აღწერილი, ამის მიუხედავად, მაინც პრობლემატურია ქსფ-ებისა და მოძრავი ფაზების კომბინაციების შერჩევა ქირალური ნივთიერებების ფართო ჯგუფისათვის. ასევე მნიშვნელოვანია შესწავლილი იქნას ენანტიომერების ელუირების თანმიმდევრობა და მისი ცვლილების პირობები, რათა მოხდეს ანალიზური თუ პრეპარატული დაყოფის მეთოდების ოპტიმიზაცია.

არსებობს მრავალი სხვადასხვა ტიპის ქირალური სელექტორი (ქს) ენანტიომერების თხევად-ფაზური დაყოფისათვის. ქირალური სტაციონალური ფაზებიდან გამორჩეული თვისებებით

ხასიათდებიან პოლისაქარიდული ქირალური სორბენტები, კერძოდ, ქირალური ბუნებრივი პოლიმერების, ცელულოზას და ამილოზას ნაწარმები.

სადისერტაციო ნაშრომის მიზანს წარმოადგენს ზოგიერთი არილპროპიონის მჟავას ნაწარმი ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების ენანტიომერების დაყოფის მეთოდების შემუშავება.

არილპროპიონის მჟავას ნაწარმები ტკივილგამაყუჩებელი სამკურნალწამლო საშუალებების მნიშვნელოვან ჯგუფს წარმოადგენს. კარგად არის დადგენილი ამ ჯგუფის ქირალურ სამკურნალწამლო საშუალებათა ენანტიომერების განსხვავებული ფარმაკოლოგიური ეფექტი და ფარმაკოკინეტიკა. ადრინდელ გამოკვლევებში ძირითადად შესწავლილია ამ სამკურნალწამლო საშუალებათა ენანტიომერების დაყოფა სითხურ ქრომატოგრაფიაში სხვადასხვა ტიპის ელუენტების გამოყენებით, მწირია ლიტერატურული ცნობები არილპროპიონის მჟავას ენანტიომერების, ქირალურ სელექტორთან ურთიერთქმედების ფიზიკურ-ქიმიური ასპექტები, ახალი ტიპის პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების პირდაპირი, ე.წ. შებრუნებული (წყალი + ორგანული დანამატი) და პოლარულ-ორგანული სხვადასხვა მოძრავი ფაზების გამოყენებით ენანტიომერების დაყოფის მეთოდები. გარდა ამისა ნორმალურ ფაზაში ამავე ჯგუფის წარმომადგენელი ზოგიერთი ნივთიერების ენანტიომერების დაყოფის მახასიათებლების, სტაციონარული ფაზის ნაწილაკების თვისებების და მოძრავი ფაზის დანამატების გავლენის შესწავლა ქირალურ დაყოფებზე.

მნიშვნელოვანია ენანტიომერების ელუირების რიგის და მისი ცვლილების პირობების დადგენა, ანალიზური თუ პრეპარატული დაყოფის მეთოდების ოპტიმიზაციის მიზნით. სხვადასხვა პარამეტრის გამოყენებით ცალკეულ ენანტიომერსა და ქირალურ სელექტორს შორის, ქირალური ურთიერთქმედების ფიზიკურ-ქიმიური მექანიზმების ახსნა.

**ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა.** სადისერტაციო ნაშრომს აქვს თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა, როგორც ანალიზურ ქიმიაში, ასევე ფარმაციაში, ფარმაკოლოგიაში, და ტოქსიკოლოგიაში და სხვა.

სუსტი მჟავა ბუნების მქონე ქირალური ნაწარმების ენანტიომერების ელუირების თანმიმდევრობის ცვლილების შესწავლა დამატებით საშუალებებს გვამღევს ვიმსჯელოთ ქირალური დაყოფის ნატიფ მექანიზმებზე. პოლარულ-ორგანულ ფაზებში სკრინინგის მონაცემები მეტ საშუალებას ამღევს მკვლევარებს სურვილისამებრ აარჩიონ სტაციონალური და მოძრავი ფაზები ამ ჯგუფის ნივთიერებათა დასაყოფად.

ფორიანი ზედაპირის მქონე და გლუვი სილიკაგელის სარჩულზე მომზადებულმა სვეტებმა აჩვენა მნიშვნელოვანი უპირატესობები ტრადიციული ფორიანი სილიკაგელის სარჩულზე

მომზადებულ სვეტებთან შედარებით, ხოლო ახალი ტიპის სვეტების გამოყენება საშუალებას გვაძლევს ეფექტურობის დაუკარგავად ჩავატაროთ ანალიზები გაცილებით სწრაფად, რაც თავის მხრივ დროისა და გამხსნელის ეკონომიაა.

#### **ნაშრომის მეცნიერული სიახლე.**

- პირველად დაფიქსირდა სუსტი მჟავა ბუნების ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება, როგორც ნორმალურ, ისე შებრუნებულ და პოლარულ-ორგანულ წყლიან მოძრავ ფაზებზე და ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება არა რაცემული ნიმუშებისთვის.
- ჩატარდა არილპროპიონის მჟავას 26 ქირალური ნივთიერების სკრინინგი შვიდ კომერციულ პოლისაქარიდულ ქირალურ სვეტზე პოლარულ-ორგანული გამხსნელების (მეთანოლი და აცეტონიტრილი) გამოყენებით. მოძრავი ფაზების ოპტიმიზაციის მიზნით განხორციელდა არსებულ კომერციულ ქირალურ სვეტებზე ნორმალური, შებრუნებული და პოლარულ-ორგანული მოძრავი ფაზების გამოყენება, ასევე მცირე რაოდენობა ჭიანჭველმჟავას დანამატებით.
- სტაციონარული ფაზების ოპტიმიზაციის მიზნით გამოყენებულ იქნა კომერციულად ხელმისაწვდომი, ექსპერიმენტული სტაციონარული ფაზები ერთი და იმავე ქირალური სელექტორის დაყოფის უნარის შედარებისათვის სხვადასხვა ტიპის სარჩულზე კერძოდ, პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორის დაფენა ფოროვანი ზედაპირის მქონე და გლუვი სილიკაგელის სარჩულზე.

**ნაშრომის აპრობირება:** დისერტაციის ძირითადი შინაარსი მოხსენიებული იყო საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ყოველწლიურ სამეცნიერო სესიებზე (2014–2017წ): საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენციებსა და სიმპოზიუმზე. 26-ე საერთაშორისო სიმპოზიუმზე ფარმაცევტული და ბიოსამედიცინო ანალიზის (PBA 2015) ივნისი 5-8, 2015. თბილისი. რ.აგლაძის არაორგანული ქიმიის და ელექტროქიმიის ინსტიტუტის 60 წლისთავისადმი მიძღვნილ საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენციაზე 21-23 სექტემბერს, 2016 წ, საქართველო, ურეკი.

**პუბლიკაციები:** სადისერტაციო ნაშრომის შედეგები წარმოდგენილია 4 სამეცნიერო სტატიასა და 2 საერთაშორისო კონფერენციის მასალათა კრებულში, ადგილობრივ და საერთაშორისო ჟურნალებში.

**სამუშაოს სტრუქტურა და მოცულობა:** დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 145 ნაბეჭდ გვერდს. ნაშრომი შეიცავს რეზიუმეს (ორ ენაზე), შინაარსს, ცხრილების, სურათების ნუსხას, შესავალს, ლიტერატურის მიმოხილვას, კვლევის მეთოდებს, კვლევის შედეგებისა და მათი განსჯის 4 თავს, დასკვნებს. გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა მოიცავს 159 წყაროს.

### **სამუშაოს ძირითადი შინაარსი**

ლიტერატურის მიმოხილვა მოიცავს ინფორმაციას ქირალობის, ენანტიომერების იზომერებისა და რაცემატების შესახებ.

- 1.1 თავში ზოგადად განხილულია ქირალობა და ქირალური ნივთიერებები. ბუნებაში ქირალური ნივთიერებები უმრავლეს შემთხვევაში არსებობენ სუფთა ენანტიომერების სახით, რომლებიც შეიძლება გამოყენებულ იქნას სასურველი ენანტიომერული მოლეკულის მისაღებად შესაბამისი ქიმიური გარდაქმნით. ასეთი გარდაქმნა, ხშირ შემთხვევაში, განსაზღვრულ პირობებში მიმდინარეობს. ისეთი ბუნებრივი ქირალური ნივთიერებები, მაგ., ნახშირწყლები, ამინომჟავები, ალკალოიდები და ა.შ. ფართოდ გამოიყენება სუფთა ენანტიომერების მისაღებად ფარმაცევტულ მრეწველობასა და ნატიფ ქიმიურ სინთეზში.
- 1.2 თავში აღწერილია ქირალური ნაერთების თანამედროვე ნომენკლატურა. ენანტიომერების კლასიფიკაცია ხდება მოლეკულაში ქირალური ცენტრის გარშემო ჩამნაცვლებელი ჯგუფების სამგანზომილებიანი სივრცული განლაგების მიხედვით, ყველაზე მაღალი პრიორიტეტის ჯგუფიდან ყველაზე დაბალი პრიორიტეტის ჯგუფისკენ. საათის ისრის მიმართულებით ენანტიომერის კონფიგურაციაა R (ლათინურიდან Rectus - მარჯვნივ) ანუ მარჯვენა d (dextrorotary) და საათის ისრის საწინააღმდეგო მიმართულებით S (ლათინურიდან Sinistra - მარცხენა) ანუ მარცხენა l (levorotary) იზომერი. ქირალური შემცველობის ორი ენანტიომერის თანაბარი (50/50) ექვიმოლური ნარევი ოპტიკურ აქტივობას არ ამჟღავნებს და უწოდებენ რაცემულ ნაერთს, აღინიშნება ( $\pm$ ), (d, l) ან R,S.
- 1.3 თავში აღწერილია ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების გამოყენება ფარმაციაში. ფარმაცევტულ საწარმოებში დამზადებული მედიკამენტების 56% ქირალური შედგენილობისაა, ასევე ბაზარზე გატანილი რაცემატების 88% შედგება ორი ენანტიომერის ექვიმოლური ნაერთისაგან. ქირალობას უდიდესი ადგილი უკავია ფარმაციის განვითარებაში. უახლესი ტექნოლოგიების წყალობით ქირალური დაშლის საფუძველზე ამერიკის შეერთებული შტატების წამლისა და საკვები პროდუქტების სააგენტოს (FDA) მიერ რეკომენდებულ იქნა შეფასებები ადამიანის ორგანიზმში რაცემული მედიკამენტის თითოეული ენანტიომერული აქტივობის, ფარმაკოლოგიური თვისებების კვლევისა და

ახალი სამკურნალო პრეპარატის, ქირალური მედიკამენტის ოპტიკური იზომერის ფორმის გამოყენების თაობაზე.

1.4 თავში გადმოცემულია რაცემული მედიკამენტების ენანტიომერების ფარმაკოლოგია: ბიოლოგიური აქტივობის მექანიზმი, ფარმაკოკინეტიკა, მეტაბოლიზმი, ტოქსიკოლოგია, იმუნოანალიზი, ქირალური მედიკამენტების ენანტიოსელექტური ანტისხეულები. ორგანიზმი თავისი სხვადასხვაგვარი ნაერთით გასაოცარი ქირალური სელექტორია, რომელსაც გააჩნია თითოეულ რაცემულ მედიკამენტთან განსხვავებული ურთიერთქმედების უნარი და თითოეულ ენანტიომერთან ცალკეული გზით მეტაბოლიზდება, რათა ხელი შეუწყოს სხვადასხვა ფარმაკოლოგიურ აქტივობას.

**მეორე თავი** მოიცავს კვლევის ჩატარების ტექნიკას, პირობებს, მეთოდებს და გამოყენებული მასალების განხილვას.

2.1. თავში აღწერილია ქირალური ნაერთების (ენანტიომერების) დაყოფის ინსტრუმენტული მეთოდები. ბოლო წლებში, როგორც ყველაზე მთავარი მეთოდები, ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფის მიმართულებით შემოთავაზებულ იქნა სხვადასხვა ტექნოლოგიები. როგორცაა: მაღალეფექტური სითხურ (HPLC), აირ (GC) და ზეკრიტიკული სითხეების (SFC) ქრომატოგრაფია და კაპილარული ელექტროფორეზი (CE).

2.2. თავში აღწერილია ენანტიომერების ანალიზური დაყოფის უმნიშვნელოვანესი მეთოდი - კაპილარული ელექტროფორეზი. მის უპირატესობებს მიეკუთვნება დაყოფის მაღალი ეფექტურობა, ნიმუშის მცირე რაოდენობით გამოყენება, მეთოდის მოქნილობა, ანალიზის შედარებით მცირე დრო, დაბალი ღირებულება და ეკოლოგიური სისუფთავე, რადგან არ გამოიყენება ტოქსიკური ორგანული გამხსნელები და ნარჩენების რაოდენობა ძალიან მცირეა.

2.3. თავში აღწერილია ანალიზის ფიზიკურ-ქიმიური მეთოდი ქრომატოგრაფია, რომელიც ემყარება საანალიზო ნივთიერებების არათანაბარ განაწილებას ორ - მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის. ქრომატოგრაფია გამოიყენება პრაქტიკულად ყველა ნივთიერების გამოკვლევისთვის აირად, თხევად და მყარ მდგომარეობაში.

2.3.1. თავში აღწერილია აირქრომატოგრაფია, რომელიც გამოიყენება დაბალი მოლეკულური მასის მქონე აქროლადი ნივთიერებებისთვის. აირადი ქრომატოგრაფია გამოიყენება ისეთი ნარევების დასაყოფად, რომლის კომპონენტებიც აირადია, ან დაუშლელად გადადიან ორთქლის მდგომარეობაში. მეთოდის უპირატესობაა: ნიმუშის მცირე რაოდენობა, რთული

ნარეკების დაყოფის შესაძლებლობა და ანალიზის მცირე დრო. ნაკლოვანებაა - გამოიყენება მხოლოდ აქროლადი და თერმოსტაბილური ნივთიერებების ანალიზისათვის.

2.3.2. თავში აღწერილია ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია - აირ და სითხური ქრომატოგრაფიის ჰიბრიდი, სადაც ელუენტის როლს ასრულებს ზეკრიტიკულ მდგომარეობაში სითხე. მეთოდის უპირატესობაა: ქრომატოგრაფიული სვეტების მაღალი ეფექტურობა, ეკოლოგიური სისუფთავე, უსაფრთხოება და სიაფე.

2.3.3. თავში აღწერილია მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია (მექს), ორგანულ ნივთიერებების სხვა რთული ნაერთების დაყოფისა და ანალიზის საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდი. ამასთან, თითქმის ყველა დაყოფა შეიძლება ჩატარდეს ოთახის ტემპერატურაზე, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია ლაბილური ნაერთების, კერძოდ, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებებისა და ბიოპოლიმერების კვლევისას.

2.4. თავში განხილულია პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზები. ენანტიომერების თხევად - ფაზური დაყოფისათვის მრავალი სხვადასხვა ტიპის ქირალური სელექტორი (ქს) არსებობს. მესქ-ში ენანტიომერების დასაყოფად გამოყენებული ყველაზე საინტერესო ახალი ტიპის პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორებია ცელულოზა და ამილოზა - სავაჭრო სახელით „ავიცელი“.

2.4.1. თავში აღწერილია სარჩულის ბუნების და მორფოლოგიის გავლენა პოლისაქარიდულ ქირალურ ფაზებზე, დაყოფის პროცესის დინამიკაზე, კინეტიკაზე, სვეტის გამტარიანობასა და საბოლოო ჯამში გარჩევადობასა და დაყოფის სიჩქარეზე.

2.4.2. თავში აღწერილია სტაციონარული უძრავი ფაზების, ქირალური სელექტორების და ინერტული სარჩულის ოპტიმიზაციის სხვადასხვა გზები. საქართველოს ეროვნული მეცნიერებათა აკადემიის აკადემიკოსმა, პროფესორ ბ. ჭანკვეტაძემ შემოგვთავაზა ცელულოზას ნაწარმების იმობილიზაცია, რომელსაც გააჩნია თავისუფალი ჰიდროქსილების მცირე ჯგუფი  $\Upsilon$  -გლიციდოქსიპროპილსილანით მოდიფიცირებულ სილიკაგელზე. მეთოდით შესაძლებელია მეტად მოქნილი, კოვალენტურად იმობილიზებული ფაზების მომზადება, ასევე რეაქციის მოხერხებული პირობები: არ არის საჭირო გაცხელება, ან მშრალი გამხსნელების გამოყენება, შენარჩუნებულია პოლისაქარიდის სტრუქტურა, რადგანაც იმობილიზაცია ხდება მცირე რაოდენობის ტრიეთოქსილილის ჯგუფების ხარჯზე და შესაბამისად მცირეა კავშირების რაოდენობა.



2.4.3. თავში აღწერილია მოძრავი ფაზების ოპტიმიზაცია. თავსებადობა ყველა ტიპის მოძრავ ფაზებთან პოლისაქარიდული ქირალური სვეტების დიდი უპირატესობაა და ეს თვისება მათ აქცევს ენანტიომერული ნარევების დაყოფის შედარებით უნივერსალურ საშუალებად.

2.5. თავში განხილულია ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის (მესქ) მეთოდით. ქირალური დაყოფის ნატიფი მექანიზმების ეს მეთოდი გამოიყენება არა მარტო ნიმუშის ენანტიომერული სისუფთავის დასადგენად, არამედ ენანტიომერების დიდი მასშტაბით მისადებადაც. ფარმაცევტულ მრეწველობაში მესქ აღიარებულია როგორც ძირითადი მეთოდი ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების კვლევასა და განვითარებაში.

2.6. თავში განხილულია ქირალური დაყოფა ფარმაცევტულ წარმოებაში და ანალიტიკური მეთოდები. სხვადასხვა სამკურნალწამლო საშუალებების ქირალური მესქ - ის პირდაპირი და არაპირდაპირი ტექნოლოგიებით.

**მესამე თავი** მოიცავს ექსპერიმენტულ ნაწილს, სადაც აღწერილია კვლევის ჩატარების ტექნიკა და პირობები.

არილპროპიონის მჟავას ნაწარმების - ქირალურ სამკურნალწამლო საშუალებათა ენანტიომერების ნარევების დაყოფის, მოძრავი ფაზისა და ქირალური სელექტორის ბუნების გავლენის, ენანტიომერების ელუირების რიგისა და მისი ცვლილების პირობების დასადგენად ექსპერიმენტები დაგეგმილი იქნა შემდეგი მიმართულებით:

1. ზოგიერთი ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების არილპროპიონის მჟავას ნაწარმების სკრინინგი პოლარულ და ნორმალურ ფაზაში.
2. მოძრავი ფაზების ოპტიმიზაცია, არსებულ კომერციულ ქირალურ სვეტებზე ნორმალური, შებრუნებული და პოლარულ-ორგანული მოძრავი ფაზების გამოყენებით, ასევე მცირე რაოდენობა ჭიანჭველმჟავას დანამატებით.
3. სტაციონარული ფაზების ოპტიმიზაცია. კომერციულად ხელმისაწვდომი და ექსპერიმენტული სტაციონალური ფაზების გამოყენება, ერთი და იმავე ქირალური სელექტორის დაყოფის უნარის შედარებისათვის სხვადასხვა ტიპის სარჩულზე.
4. აპარატურის ოპტიმიზაცია. კერძოდ ექსპერიმენტული ფორიანი ზედაპირის მქონე გლუვი სილიკაგელის სარჩულზე მომზადებული ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოცდა ე.წ ზემოაღნიშნულ ეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში, სადაც სამუშაო წნევების მაქსიმუმი 1200 ბარია, ქრომატოგრაფიული სურათის გასაუმჯობესებლად.

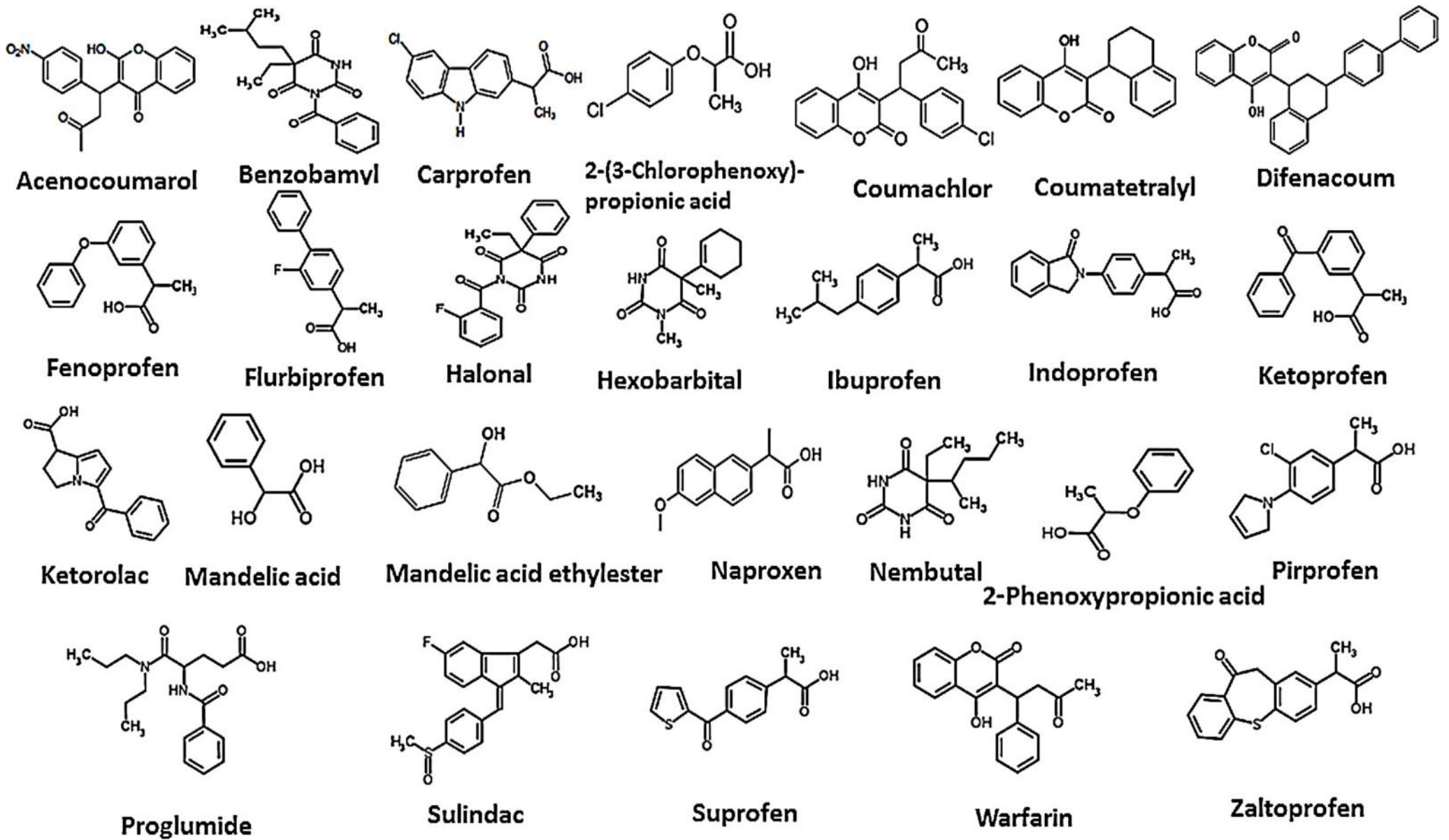
5. ენანტიომერების ელუირების რიგის დადგენა არარაცემული ნიმუშებისთვის ენანტიომერების 2/1 - თან თანაფარდობით.

6. ტემპერატურის გავლენა.

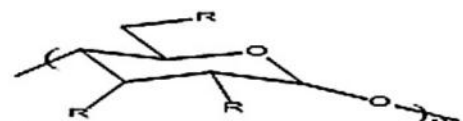
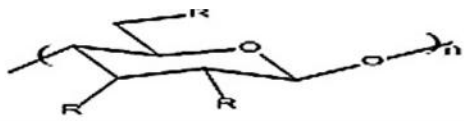
საანალიზოდ გამოყენებულია გამოსაკვლევი 26 ქირალური სუსტი მჟავა ბუნების მქონე (არილპროპიონის მჟავა და კარბოქსილის მჟავა) ქირალური ნაწარმი: აცენოკუმარინი, კარპროფენი, კოუმატეტრალი, 2 - (3 - ქლორფენოქსი) - პროპიონის მჟავა, კოუმაქლორი, დიფენაკუმი, ფენოპროფენი, ფლურბიპროფენი, ჰექსობარბიტალი, იბუპროფენი, ინდოპროფენი, კეტოპროფენი, კეტოროლაკი, ნუშის მჟავას ეთილეთერი, ნუშის მჟავა, პირპროფენი, პროგლამიდი, სურპროფენი, სულინდაკი, ვარფარინი, 2 - ფენოქსიპროპიონისმჟავა, ნაპროქსანი, ზალტოპროფენი, ჰალონალი, ნემბუტალი და ბენზობამილი (სურ.1). მოძრავი ფაზების ოპტიმიზაცია განხორციელდა შვიდ ქირალურ სვეტზე პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორებით: Lux Cellulose - 1, Lux Cellulose - 2, Lux Cellulose - 3, Lux Cellulose - 4, Lux Amylose - 1, Lux Amylose - 2 და ცელულოზა 3,5 - დიქლოფერნილკარბამიდის სილიკაგელზე კოვალენტური იმობილიზაციით მომზადებული ექსპერიმენტული სვეტი ADMPC. ყველა სვეტი იყო 250 × 4,6 ზომის და შევსებული 5 მიკრომეტრი ნომინალური ზომის მქონე სილიკაგელის ნაწილაკებით. ქირალური სელექტორების სტრუქტურები ნაჩვენებია სურ.2 -ზე.

კვლევები მიმდინარეობდა როგორც პოლარულ, ასევე ნორმალურ ფაზაში. პოლარულ ორგანულ გამხსნელად გამოყენებული იყო აცეტონიტრილი და მეთანოლი. მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ ნორმალური ფაზა მეთანოლი და აცეტონიტრილი მცირე რაოდენობის მჟავა ბუნების დანამატით, 0.1% - იანი ჭიანჭველმჟავას (FA) მოცულობითი თანაფარდობით ცალკეულ და ერთდროული დამატებისას. ამ მოძრავმა ფაზამ მნიშვნელოვანი უპირატესობა გამოამჟღავნა ნიმუშების მაღალი ხსნადობისა და ანალიზის მცირე დროის თვალსაზრისით.

ელუირების რიგის დასადგენად კვლევები ჩატარდა შვიდ სხვადასხვა პოლისაქარიდულ ქირალურ სვეტზე, როგორც პოლარულ (აცეტონიტრილი და მეთანოლი), ასევე ნორმალურ ფაზაში. კვლევების მიმდინარეობისას ნიმუშების ანალიზისთვის გამოვიყენეთ მეთანოლისა (MeOH) და წყლის ექვსი კომბინაცია (მეთანოლი/წყალი - 95/5 + 0.1%FA; მეთანოლი/წყალი - 90/10 + 0.1%FA; მეთანოლი/წყალი - 80/20 + 0.1%FA; მეთანოლი/წყალი - 70/30 + 0.1%FA; მეთანოლი/წყალი - 60/40 + 0.1%FA; მეთანოლი/წყალი - 50/50 + 0.1%FA;) და აცეტონიტრილისა (ACN) და წყლის ექვსი კომბინაცია (აცეტონიტრილი/წყალი - 95/5 + 0.1%FA; აცეტონიტრილი/წყალი - 90/10 + 0.1%FA; აცეტონიტრილი/წყალი - 80/20 + 0.1%FA; აცეტონიტრილი/წყალი - 70/30 + 0.1%FA; აცეტონიტრილი/წყალი - 60/40 + 0.1%FA; აცეტონიტრილი/წყალი - 50/50 + 0.1%FA;).



სურათი 1. ნაშრომში გამოყენებული არილპროპიონის მჟავას ნაწარმების 26 ქირალური სტრუქტურა



Cellulose Derivatives, R=		Amylose Derivatives, R=	
<b>Lux-Cellulose-1</b>		<b>Lux Amylose-1</b>	
<b>Lux-Cellulose-2</b>		<b>Lux-Amylose-2</b>	
<b>Lux-Cellulose-3</b>			
<b>Lux-Cellulose-4</b>			
<b>Cellulose-(3,5-dichlorophenylcarbamate</b>			

სურათი. 2. ნაშრომში გამოყენებული ქირალური სელექტორების სტრუქტურები

ნიმუშები მომზადდა დაახლოებით 1 მგ/მლ კონცენტრაციით, ელუენტის მოცულობითი სიჩქარე იყო 1 მლ/წთ.

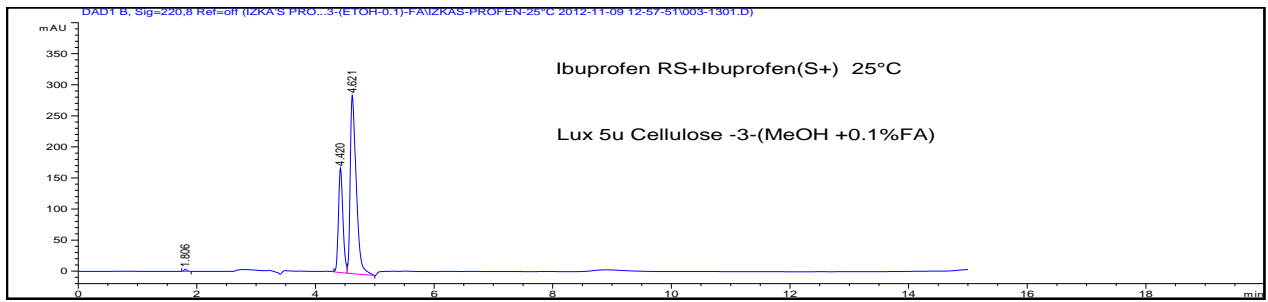
ყველა ექსპერიმენტი ჩატარებულია Agilent 1200 სერიის მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფზე (ეჯილენტი, ვალდბრონი, გერმანია), რომელიც აღჭურვილია G1367C HiP ALS-SL ტიპის ავტოსემპლერით, თერმოსტატით, ტუმბოთი და G1314D VWD ტალღის სიგრძის დეტექტორით. ულტრაიისფერი დეტექტირება ხდებოდა 240ნმ ტალღის სიგრძეზე. ხელსაწყოს კონტროლისთვის, მონაცემთა მისაღებად და მონაცემთა დასამუშავებლად გამოყენებული იყო კომპანია ეჯილენტის პროგრამული უზრუნველყოფა.

პოლარულ-ორგანულ მოძრავ ფაზაში ენანტიომერების დაყოფაზე ენანტიომერების ქრომატოგრაფიული შეკავებისა და დაყოფის სელექტიურობის დამოკიდებულების განსაზღვრისათვის ანალიზები მიმდინარეობდა მოძრავი ფაზის 20 °C - ს ტემპერატურაზე 1 მლ/წთ მოძრავი ფაზის ნაკადით.

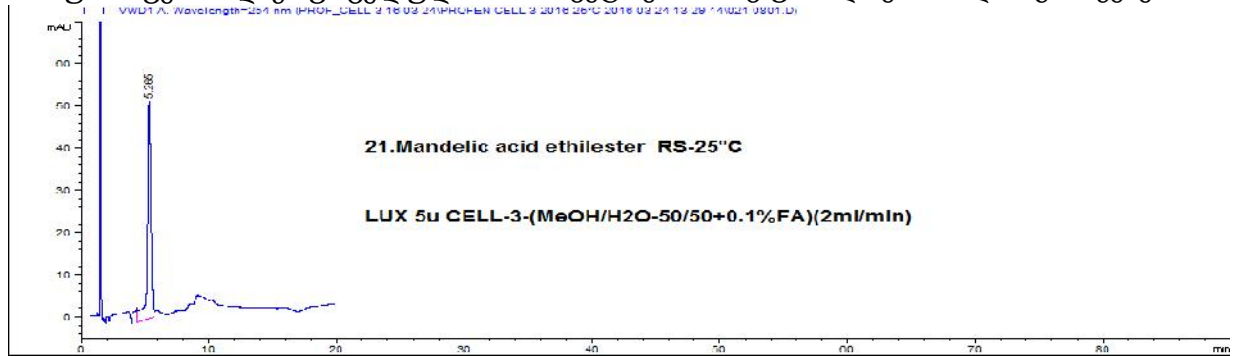
**მეოთხე თავში წარმოდგენილია ჩატარებული კვლევების შედეგები.**

4.1. არილპროპიონის მჟავას ნაწარმების დაყოფის შედეგები ნორმალურ-ფაზიან ქრომატოგრაფიაში. 26 ქირალური სუსტი მჟავა ბუნების მქონე (არილპროპიონის მჟავას და კარბოქსილის მჟავას) ნაწარმების ენანტიომერების დაყოფა (სკრინინგი) თავდაპირველად მიმდინარეობდა მოძრავი ფაზით მეთანოლი და მოძრავი ფაზით აცეტონიტრილი, ხოლო შემდეგ თანდათანობით ხდებოდა მოძრავ ფაზაში მეთანოლისა და აცეტონიტრილის შემცველობის შემცირება.

ენანტიომერების დაყოფა სუფთა მეთანოლში მხოლოდ რამდენიმე შემთხვევაში დაფიქსირდა, რომელიც შემცირდა წყლის დამატებით და მოძრავ ფაზაში წყლის საშუალო კონცენტრაციისას აღარ გამოვლენილა ნორმალურ ფაზაში სპირტული დანამატების გავლენით ელუირების თანმიმდევრობის ცვლილების მაგალითი დაფიქსირდა იზუპროფენისა (სურ.3) და ნუშის მჟავას ენანტიომერებისთვისამ შემთხვევაში სპირტების გავლენით, ქირალური სელექტორი განიცდის შექცევად კონფორმაციულ ცვლილებას, რაც ენანტიომერების რიგის ცვლილების საფუძველია. გარკვეული პირობების (ტემპერატურა) გავლენით, ქირალური სელექტორის თვისებები შესაძლოა ისე შეიცვალოს, რომ ქრომატოგრაფიული შეკავების დრო და სელექტურობა არაპროგნოზირებადი იყოს. იზუპროფენის შემთხვევაში ამ ფაქტორების არაწრფივი დამოკიდებულება მიუთითებს ტემპერატურული ცვლილებების შესაძლებლობაზე, ხოლო ნუშის მჟავას შემთხვევაში გამოვლენილი ხაზოვანი დამოკიდებულება, ორ ენანტიომერის ადსორბციულ ცენტრებთან ურთიერთმოქმედების განსხვავებული ჯიბის თავისუფალი ენერგიებითაა გამოწვეული.

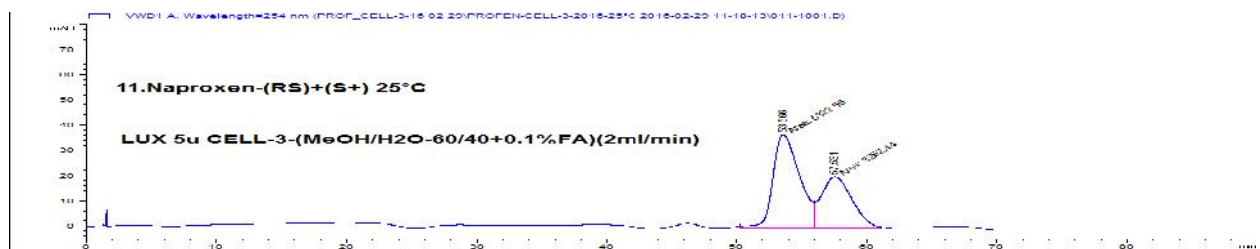
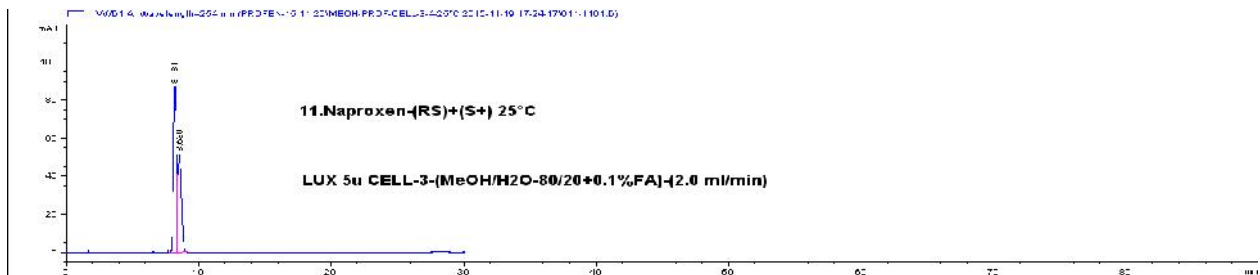


სურათი 3. იბუპროფენის დაყოფა ცელულოზა - 3 სვეტზე მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებით



სურათი 4. ნუშის მჟავის დაყოფა ცელულოზა-3 სვეტზე, მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებით

ასევე დაფიქსირებულია ენანტიომერების ელუირების თანმიმდევრობის ცვლილება სპირტის შემცველობაზე დამოკიდებულებით ნაპროქსენისთვის მის იმობილიზებულ ანალოგზე. აქედან გამომდინარე, მოძრავი ფაზის შემადგენლობის, ან ტემპერატურის მცირე ცვლილებებმა შესაძლოა გამოიწვიოს ერთი ან რამდენიმე ბმის სელექტური ბლოკირება ქირალური სელექტორის კონფორმაციული ცვლილების გარეშე.



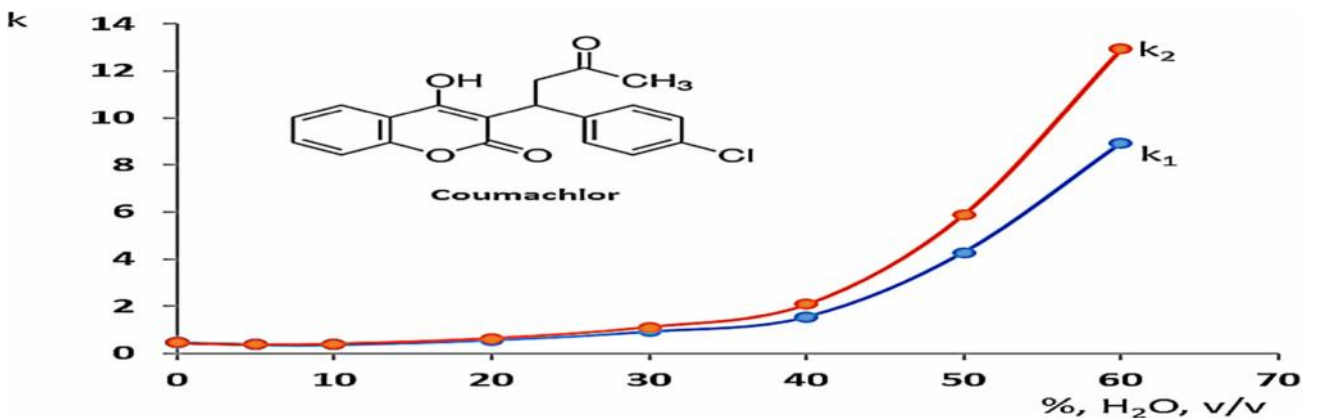
სურათი 5. ნაპროქსენის დაყოფა ცელულოზა-3 სვეტზე, მოძრავ ფაზად მეთანოლის გამოყენებით

ენანტიომერების ელუირების თანმიმდევრობაზე გავლენას ახდენს არა მხოლოდ სპირტული მოდიფიკატორი, არამედ მისი რაოდენობა მოძრავ ფაზაში. რამდენადაც ეს უფრო ნატიფი ცვლილებაა (რაოდენობრივი და არა თვისობრივი), ამ ფენომენის მექანიზმის ახსნა ძალზე მნიშვნელოვანია ენანტიოსელექტური მოლეკულათაშორისი ურთიერთქმედებების მექანიზმების

ასახსნელად. ამ ტიპის ცვლილების პირველ მაგალითში მოძრავი ფაზა შეიცავდა მცირე რაოდენობით წყალს, ხოლო იგივე ეფექტი უწყლო ელუენტებით აღარ გამოვლინდა, რაც აიხსნა იმით, რომ ქირალური სელექტორი შეიცავს მინიმუმ ორი ტიპის ურთიერთქმედების ცენტრს, თუმცა ვერ იხსნება თუ რატომ აქვს ადგილი ამ მოვლენას მხოლოდ კონკრეტული ენანტიომერების შემთხვევაში.

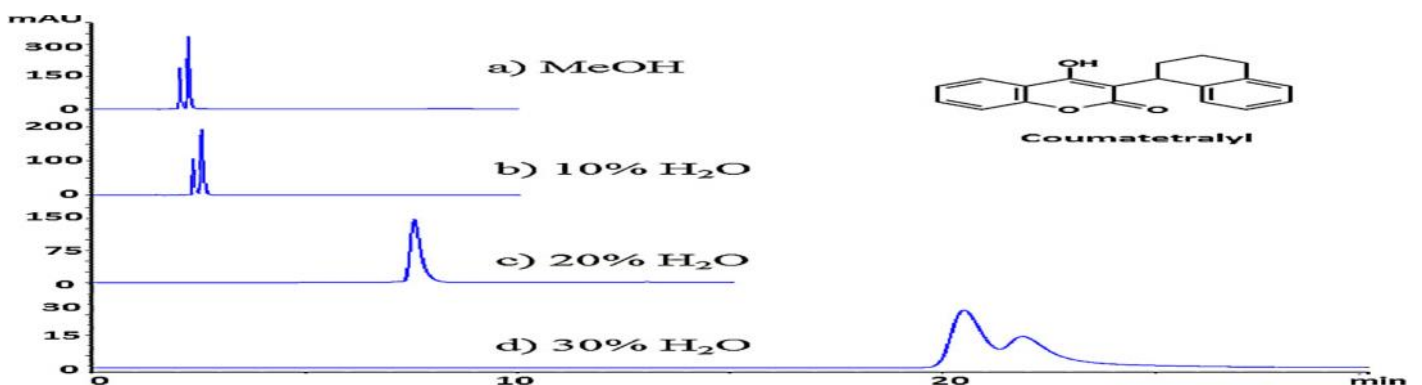
**4.2. მეთანოლიდან წყლიან - მეთანოლ მობილურ ფაზაზე გადასვლა.** მეთანოლს, როგორც პროტონურ გამხსნელს, შეუძლია შევიდეს ურთიერთქმედებაში როგორც ქირალურ სელექტორთან, ასევე ქირალურ საანალიზო ნივთიერებასთან და მონაწილეობდეს წყალბადური ბმების წარმოქმნაში. უმეტეს შემთხვევაში როდესაც მეთანოლს ემატება წყალი იგი გამოიყენება მობილური ფაზის სახით და არ არის მოსალოდნელი წყალბადური ბმების ურთიერთკავშირის წარმოშობა ან მკვეთრი შემცირება. ჰიდროფობური ურთიერთქმედებები ძლიერდება მოძრავ ფაზაში წყლის შემცველობის ზრდასთან ერთად, რაც საბოლოოდ იწვევს საანალიზო ნივთიერების შეკავების ზრდას. გაიზრდება თუ არა შეკავების შედეგები საუკეთესო ენანტიორეზოლუცია უმეტესწილად დამოკიდებული იქნება თეორიული თეფშების რაოდენობის წინააღმდეგობრივ, გამანეიტრალებელ ეფექტებზე (ძირითადად შემცირდება) და დაშლის ფაქტორებზე (ძირითადად გაიზრდება).

ქირალური საანალიზო ნივთიერების და ქირალური სვეტების ყველა 182 კომბინაციაში (26 ქირალური ნივთიერება 7 ქირალური სვეტი) შეკავების ფაქტორები გაიზარდა მოძრავ ფაზაზე წყლის დამატების შემდგომ (მოცულობით, 5% v/v). სურ. 6 - ზე ნაჩვენებია ტიპური ქცევა Lux ცელულოზა - 3 ქირალურ სვეტზე კოუმაქლორის შემთხვევაში.



სურათი 6. კოუმაქლორის ენანტიომერების მეთანოლში წყლის შემცველობაზე დამყარებული შეკავების დროის დამოკიდებულება Lux ცელულოზა - 3 სვეტზე მრუდების გაყოფა ხდება მოძრავ ფაზაში წყლის მაღალი შემცველობისას, რაც ძირითადად ადასტურებს ენანტიომერების დაყოფის დაწყებას. მობილურ ფაზაში წყლის მოცულობის გაზრდით,

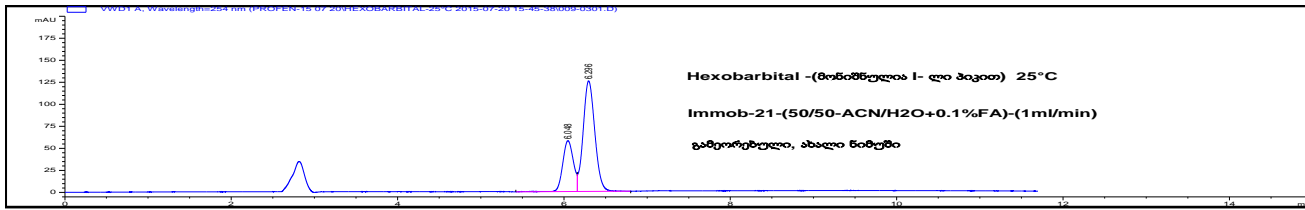
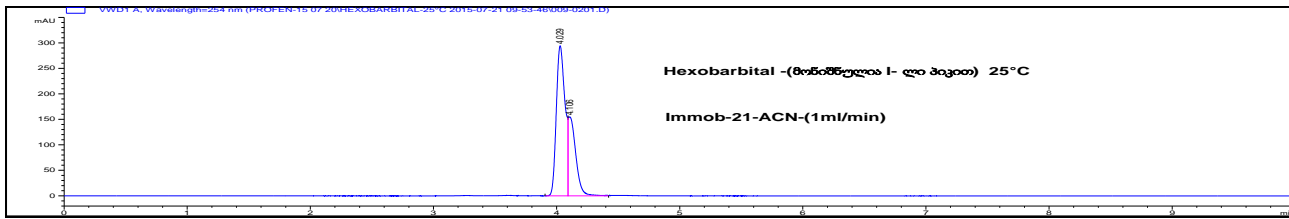
ნიმუშის შეკავებასა და ენანტიოსეპარაციაში ჰიდროფობური ურთიერთქმედების წვლილი იზრდება. ქირალურ სელექტორთან ერთი ან მეორე ენანტიომერის ბმა შესაძლებელია ვეღარ აღდგეს, არ შებრუნდეს, რასაც ხელს უწყობს სელექტორის შერჩევასა და ურთიერთქმედებაში და ენანტიოსელექტური ამოცნობის დროს სხვადასხვა ძალის შეცვლილი ზემოქმედება. ქირალური ამოცნობის მოდელი (ენანტიომერების სწრაფვა ქირალის სელექტორთან ბმისთვის), რომელიც ემყარება წყალბადური ბმების ან სხვა პოლარულ ურთიერთქმედებებს, მობილურ ფაზაში წყლის დაბალი შემცველობის ან მისი არარსებობის შემთხვევაში, შესაძლებელია დაემსგავსოს ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებებზე დამყარებულ ბმის მოდელს, რომელიც მობილურ ფაზაში წყლის მაღალი კონცენტრაციისას ძლიერდება. ასეთ შემთხვევებში ენანტიომერის ელუირების თანმიმდევრობის შებრუნება არ არის მოსალოდნელი, რაც მობილურ ფაზაში წყლის შემცველობითაა გამოწვეული. მხოლოდ იმ შემთხვევაშია, შესაძლებელი გამოვლინდეს ენანტიომერების ელუციური წყობის შებრუნება, როდესაც ენანტიომერის სწრაფვის მოდელი დამოკიდებულია ზემოთ აღნიშნული ორი განსხვავებული ჯგუფის (პოლარული და ჰიდროფობური) ურთიერთქმედებაზე, ეს ურთიერთქმედება ერთმანეთის საპირისპიროა.



სურათი 7. კოუმატეტრალის ენანტიომერების დაყოფა Lux ცელულოზა - 1 - ის სვეტზე: (a) მეთანოლი, (b) წყალ-მეთანოლი (90-10, v/v), (c) წყალ-მეთანოლი (80-20,v/v) და (d) წყალ-მეთანოლი (70-30,v/v) როგორც მობილური ფაზები. ყველა შემთხვევაში მობილური ფაზა მოიცავდა 0.1% ჭიანჭველის მჟავას.

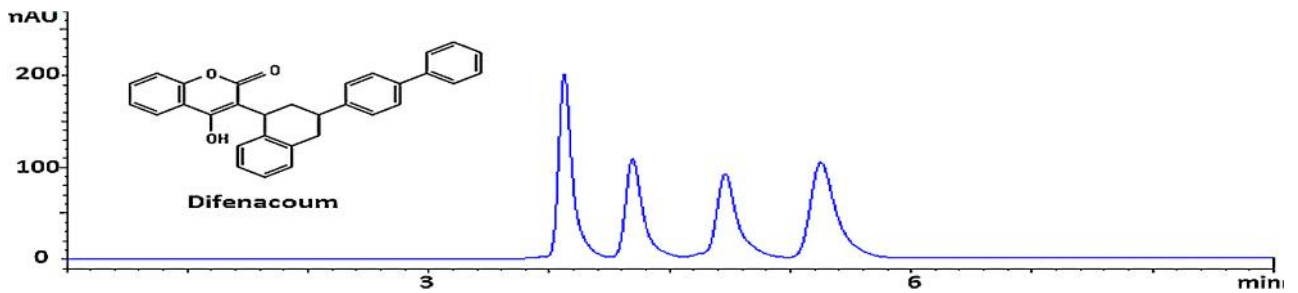
მობილურ ფაზაში წყლის შემცველობის გაზრდის დროს ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნების საინტერესო მაგალითია - კოუმატეტრალის Lux ცელულოზა - 1 (სურ. 7.) და ჰექსობარბიტალი Lux ცელულოზა - 1 სვეტზე.(სურ.8)





სურათი 8. ჰექსობარბიტალის ენანტიომერების დაყოფა Lux ცელულოზა - 1 - ის სვეტზე:

ქირალური აგროქიმიური დიფენაკუმისათვის ყველა ოთხი სტერეოიზომერი დაიყოთითქმის ბოლომდე Lux ცელულოზა - 1 სვეტზე წყლიან მეთანოლთან ერთად მობილური ფაზის სახით (სურ. 9).



სურათი 9. დიფენაკუმის სტერეოიზომერის დაყოფა Lux ცელულოზა-1-ის სვეტზე წყლიან მეთანოლთან-ჰიანჭველმჟავას (100/0.1, v/v) მობილური ფაზაში

ცხრილი 1 - ში წარმოდგენილია არილპროპიონის მჟავას 28 ქირალური ნაწარმის სკრინინგის შედეგები შვიდ ქირალურ პოლისაქარიდულ სვეტზე, მოძრავ ფაზაში მეთანოლის შემცველობის შემცირებისას. ფაზა: (MeOH+0.1%FA)(MeOH/H2O-95/5+0.1%FA)(MeOH/H2O-90/10+0.1%FA)(MeOH/H2O-80/20+0.1%FA)(MeOH/H2O-70/30+0.1%FA)(MeOH/H2O-60/30+0.1%FA)(MeOH/H2O-50/50+0.1%FA)

სკრინინგის მსველობისას ხდებოდა ნორმალური ფაზის ოპტიმიზაცია, რათა მოგვეხდინა უფრო მეტი ქირალური არილპროპიონ მჟავას ენანტიომერების დაყოფის წინასწარი პირობები პოლისაქარიდული ტიპის ქირალური სტაციონალური ფაზების გამოყენებით.

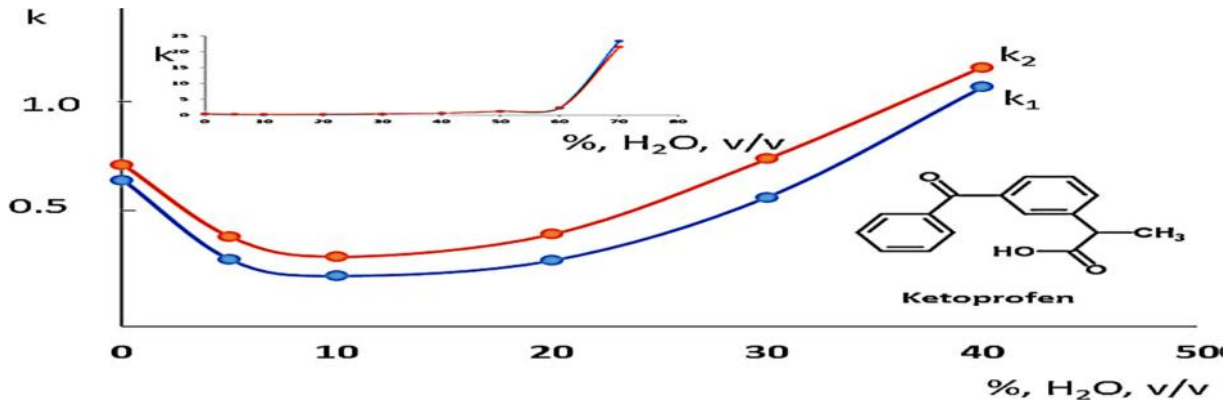
ცხრილი 1. 28 ქირალური ნივთიერების სკრინინგის შედეგები ექვს ქირალურ პოლისაქარიდულ სვეტზე, მოძრავ ფაზად გამოყენებულ იქნა (MeOH+H2O+0.1%FA)

4.3.

	არღპროპიონის მჟავის ნაწარმები	SP-1 PROFEN-(RS)2015	SP-23u PROFEN(RS) 2015	Cellulose-3	Cellulose-4	Amylose-2	Immob-21 PROFEN-(RS)2015
1	ფენპროფენი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
2	ფლურბიპროფენი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო
3	იბუპროფენი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ფუძისეული	არ დაიყო
4	კეტოპროფენი	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო
5	ინდოპროფენი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო
6	პირპროფენი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
7	კეტოროლაკი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო
8	აგენოკოუმარინი	ფუძისეული	ფუძისეული	არ დაიყო	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ფუძისეული
9	ჰექსოზარბიტალი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული
10	პროგლუმიდი	ფუძისეული	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ფუძისეული
11	ნაპროქსანი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
12	ვარფარინი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული
13	სურპროფენი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი
14	ზალტპროფენი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო
15	სულინდაკი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
16	ფენოქსიპროპიონის მჟავა	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
17	2(ჰქლორფენოქსი) პროპიონის მჟავა	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
18	ნუშის მჟავა	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული
19	ნუშის მჟავის ეთილესტერი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული
20	პირანოკოუმარინი	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული
21	კოლმეკლორი	ფუძისეული	ფუძისეული	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო	ნაწილობრივი
22	კოლმეტეტრალილი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	არ დაიყო	ფუძისეული
23	დიფენაკოუმი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	არ დაიყო	ნაწილობრივი
24	ჰალონალი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ფუძისეული
25	ნემზუტალი	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული
26	ბენზოზამილი	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	ფუძისეული	ფუძისეული
27	ბენოქსაპროფენი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	არ დაიყო	ფუძისეული	ნაწილობრივი
28	ჰიდროქსი ნუშის მ	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	არ დაიყო	ფუძისეული	ფუძისეული

აცეტონიტრილიდან წყლიან - აცეტონიტრილ მობილურ ფაზაზე გადასვლა. აცეტონიტრილმა, როგორც აპროტონულმა გამხსნელმა ხელი არ უნდა შეუშალოს წყალბადური ბმების წარმოქმნას ქირალურ სელექტორებსა და ქირალურ საანალიზო ნივთიერებებს შორის. ამგვარად, როდესაც მოძრავ ფაზად გამოიყენება აცეტონიტრილი, წყალბადური ბმები შეიძლება მნიშვნელოვნად მონაწილეობდეს ქირალურ გამოცნობაში, ხოლო წყალმა, როგორც ძლიერმა კონკურენტმა, წყალბადური ბმების წარმოქმნის თვალსაზრისით, ამ ურთიერთქმედებიდან უნდა გამოაძევეს

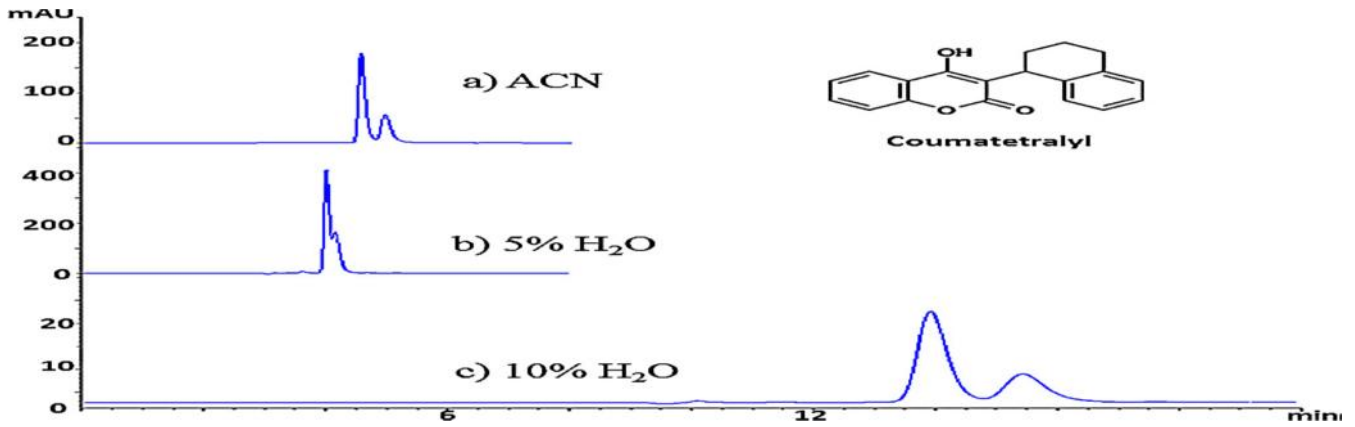
საანალიზო ნივთიერება, რაც იწვევს საანალიზო ნივთიერების შეკავების დაქვეითებას. საბოლოო შედეგი წყლის ამ თვისების გათვალისწინებით არის აცეტონიტრილზე დაფუძნებული მოძრავ ფაზაში წყლის რაოდენობის გაზრდით საანალიზო ნიმუშის შეკავების დროის მნიშვნელოვანი შემცირება.



სურათი 10. აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე დამყარებული შეკავება Lux ამილოზა - 2 სვეტზე.

მსგავსი შედეგი შეიმჩნევა ამ კვლევაში გამოყენებული ქირალური საანალიზო ნიმუშისა და ქირალური სელექტორის ყველა 182 კომბინაციისათვის, აცეტონიტრილში წყლის 20% - ზე მეტი შემცველობისას.

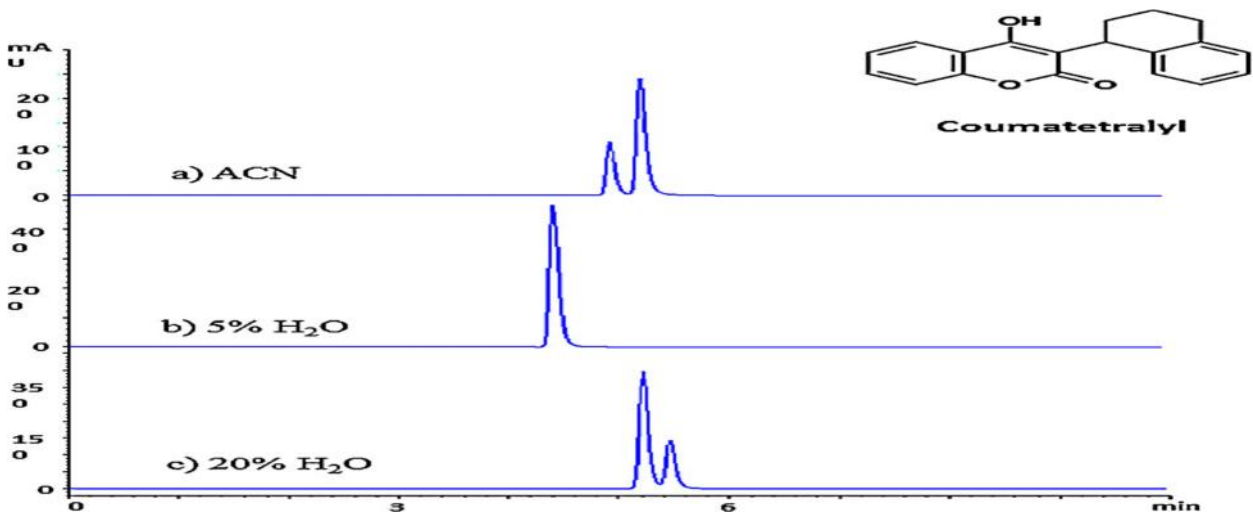
ანალიტის შეკავების ტიპური დამოკიდებულება აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე Lux ამილოზა - 2 - ის სვეტზე ნაჩვენებია კეტოპროფენის მაგალითზე, სურ. 10. ამ პირობების გათვალისწინებით (აცეტონიტრილში წყლის 20% - მდე შემცველობა) პოლისაქარიდულ ფენილკარბამატებსა და ესტერის ტიპის ქირალურ სელექტორებს ახასიათებს არა შეზღუდულ ფაზიანი მოქმედება, არამედ ჰიდროფილური ურთიერთობის ქრომატოგრაფიისათვის დამახასიათებელი ურთიერთქმედება. მსგავსი ქმედება აცეტონიტრილში უკავშირდება შეკავების შემცირებას მოძრავ ფაზაზე წყლის თანდათანობით დამატებისას, რაც არ შეიმჩნევა მეთანოლის მოძრავ ფაზაზე, სადაც წყლის დამატებით შეკავების ზრდა შეიმჩნევა ყველა 182 საანალიზო ნიმუშის და ქირალური სვეტის კომბინაციებში. საანალიზო ნივთიერებების დაყოფაზე აცეტონიტრილსა და მეთანოლში წყლის შემცველობის გავლენა იმსახურებს განსაკუთრებულ განხილვას.



სურათი 11. კოუმატეტრალის ენანტიომერების დაყოფის დამოკიდებულება აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე Lux ამილოზა - 1 სვეტზე:

(a) აცეტონიტრილი, (b) წყალი - აცეტონიტრილი (95-5, v/v) და (c) წყალი -აცეტონიტრილი (90-10,v/v) როგორც მობილური ფაზები.

საანალიზო ნივთიერებებში წყლის შეკავება აბალანსებს ორივე მოძრავი ფაზის სისტემებში აცეტონიტრილი - წყალი და მეთანოლი - წყალი ჰიდროფილურ (წყალბადური ბმებით) და ჰიდროფობური ტიპის ურთიერთქმედებებს, რომელიც წარმოიქმნება სელექტანტანტსა და სელექტორს შორის. ორივე შემთხვევაში ჰიდროფობური ურთიერთქმედება თამაშობს მთავარ როლს მობილური ფაზის შეკავებაში და როდესაც წყალბადური ბმები მინიმალურია. წყალბადურ ბმებზე დაფუძნებული ურთიერთქმედება გვაქვს ძირითადად წყლის დაბალი შემცველობისას აცეტონიტრილში (20%-ზე დაბლა), მაშინ, როდესაც ჰიდროფობური ურთიერთქმედება დომინირებს წყლის 20%-ზე მაღალი შემცველობისას. ეს თვისება წარმოდგენილია სურ.11-ზე კოუმეტეტრალის



ენანტიომერების დაყოფის Lux ცელულოზა - 1 სვეტზე.

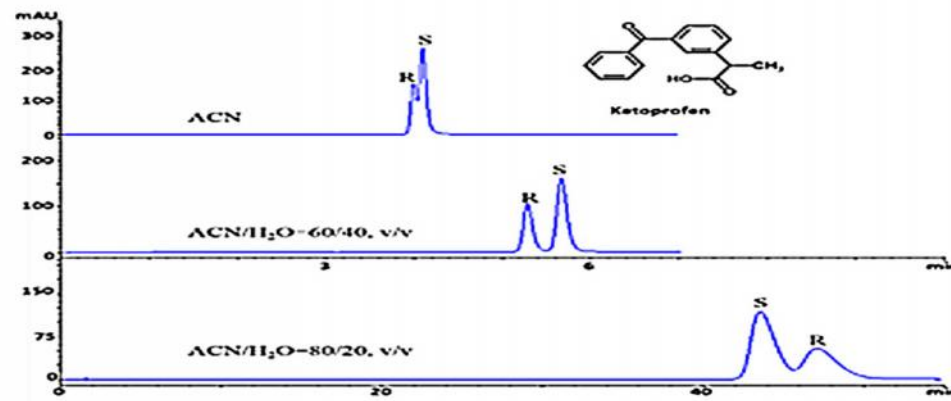
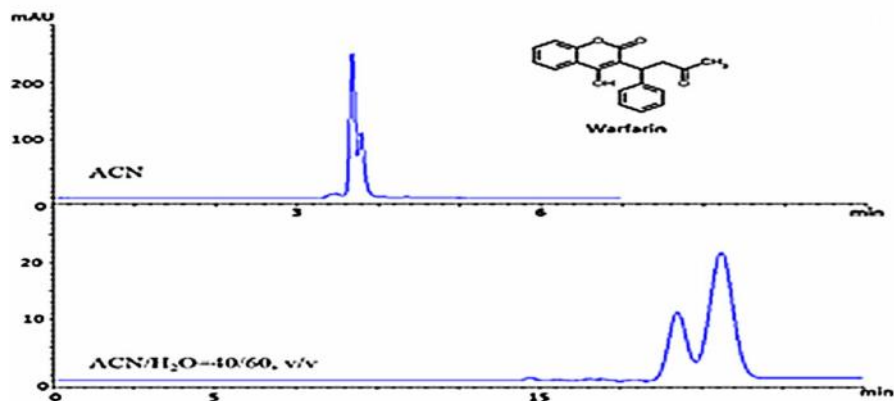
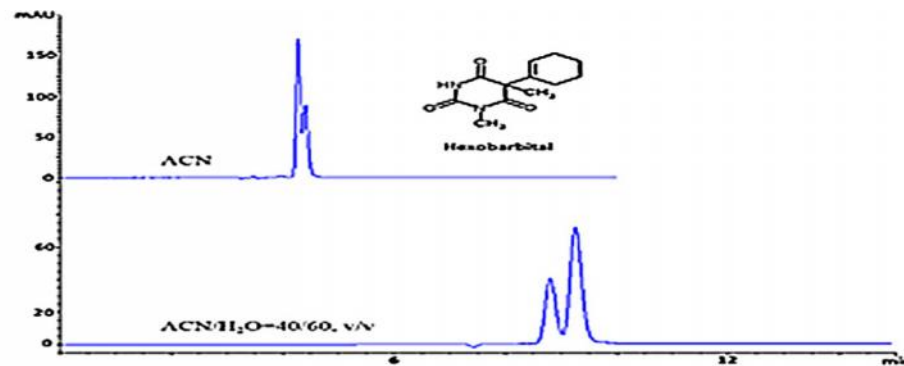
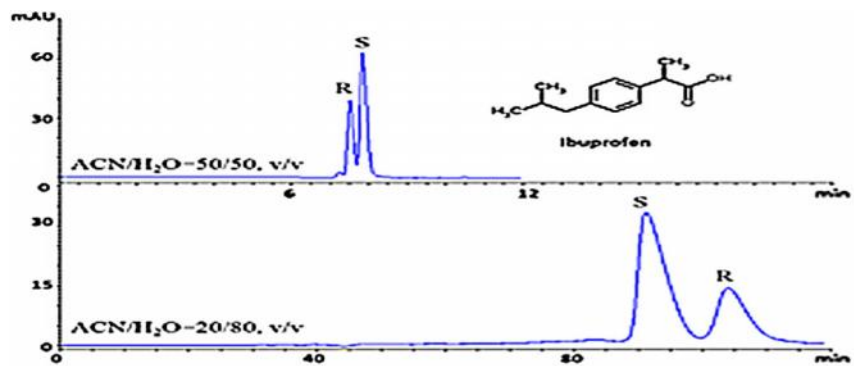
სურათი 12. კოუმატეტრალის ენანტიომერების დაყოფის დამოკიდებულება აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე Lux ამილოზა - 1 სვეტზე:

(a) აცეტონიტრილი, (b) წყალი - აცეტონიტრილი (95-5, v/v) და (c) წყალი - აცეტონიტრილი (80-20, v/v) როგორც მობილური ფაზები. ყველა შემთხვევაში მობილური ფაზა მოიცავდა 0.1% ჭიანჭველის მჟავას.

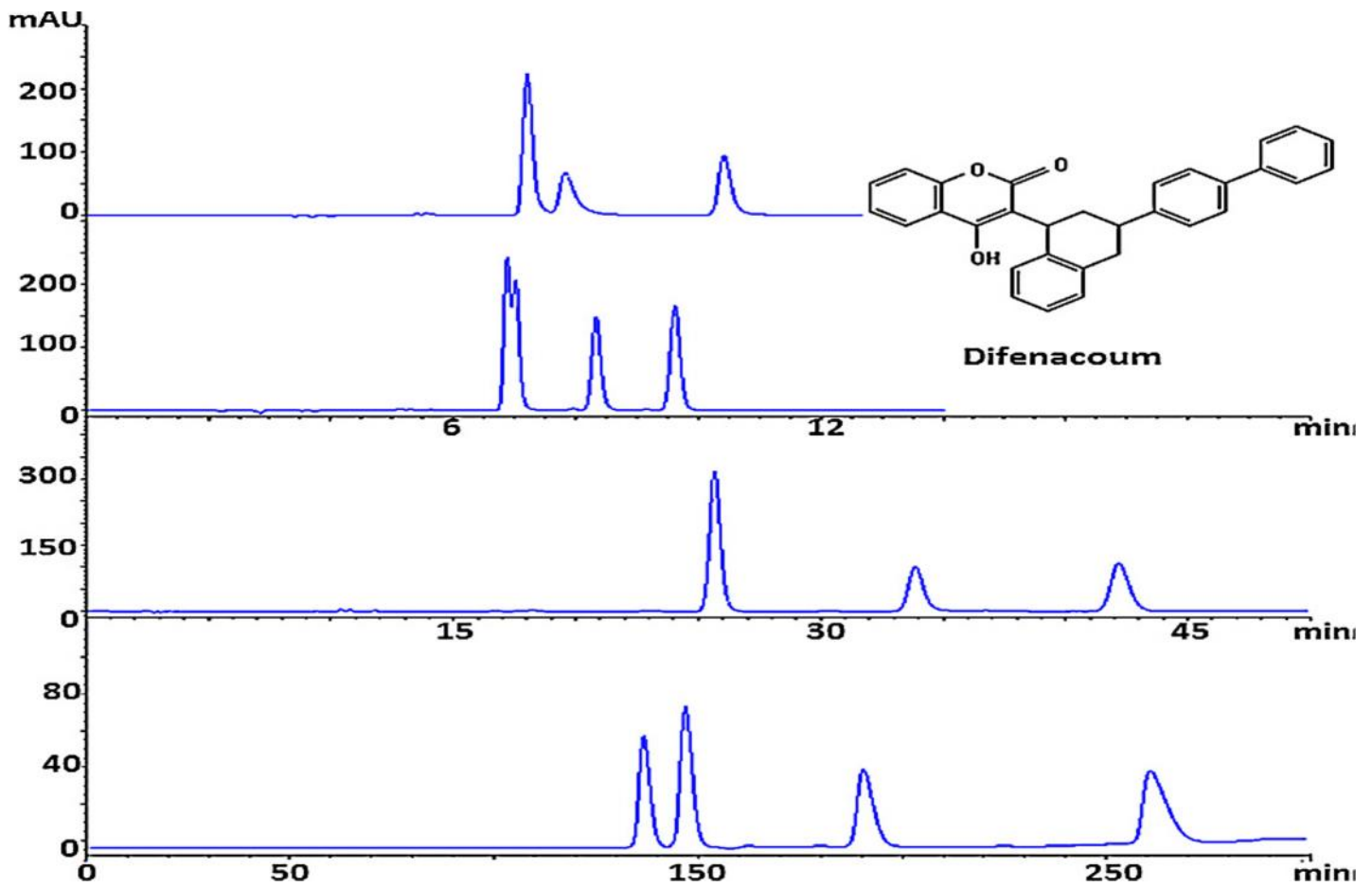
უნდა აღინიშნოს, რომ აფინობის ტიპი კოუმატეტრალის ენანტიომერებსა და ქირალურ სელექტორებს შორის, რომელიც გამოწვეულია წყალბადური (პოლარული) ბმებით და ჰიდროფობური ურთიერთქმედებით, ცელულოზა ტრის (3,5 - დიმეთილფენილ კარბამატი)-ზე დაფუძნებული ქირალური სელექტორის შემთხვევაში ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ამის გამო ხდება ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნება აცეტონიტრილში წყლის შემცველობის გაზრდით(სურ. 12). რაც შეეხება ამილოზა - 1 სვეტს აქ ზემოთ ხსენებული ორი ტიპის ურთიერთქმედებით გამოწვეული აფინობის ტიპი ერთი და იგივეა. ამის გამო მოძრავ ფაზაში წყლის შემცველობის გაზრდა არ ცვლის ენანტიომერების აფინურობის (ელუირების) რიგს.

გამომდინარე იქიდან, რომ აცეტონიტრილის სელექტურობა 100% იყო იგი გაუჩინარდა 5% (v/v) წყალში და კვლავ გამოჩნდა, როდესაც აცეტონიტრილში წყლის შემცველობა გაიზარდა 20%-მდე. თუმცა, ქირალური ამოცნობის მოდელების თვასაზრისით ამ ორ დამშლელ სისტემას შორის მნიშვნელოვანი განსხვავებაა. თავდაპირველად, მობილურ ფაზაში სადაც წყალბადური ბმების ტიპის ურთიერთქმედებებს შეეძლოთ კოუმატეტრალურ ენანტიომერების აფინური მოდელების გაძლიერება (100% აცეტონიტრილი), ზემოთ განხილულ ორ ქირალურ სელექტორებთან მიმართებაში წინააღმდეგობაში მოდიოდა. მიუხედავად ამისა, მობილურ ფაზაში, სადაც უპირატესობა ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებებს ენიჭებოდა, (>10% წყალი (v/v) აცეტონიტრილში) კოუმატეტრალური ენანტიომერების აფინური მოდელების ქირალურ სელექტორებთან მიმართებაში ერთმანეთის მსგავსია. ამის საფუძველზე უნდა აღინიშნოს, რომ ელუირების რიგის შებრუნება გამოვლენილ იქნა კოუმატეტრალური ენანტიომერების Lux - ცელულოზას - 1 მწკრივისთვის, რომელიც დამოკიდებული იყო აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე (სურ.12). ამის მსგავსად სურ.12-ზე ნაჩვენები შედეგების მიხედვით აშკარა ხდება, რომ წყალბადურ ბმაზე და ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებაზე დაფუძნებული ამოცნობის აფინურობის მოდელები წინააღმდეგობაში მოდიან.

საპირისპიროა იბუპროფენისა და ვარფარინის ენანტიომერებისთვის Lux - ცელულოზას - 3 სვეტზე (სურ.13 a,b შესაბამისად), ჰექსობარბიტალის ენანტიომერისთვის Lux - ცელულოზას - 1 და ცელულოზა (3,5 - დიმეთილფენილკარბამატი) (სურ.13 c, შესაბამისად) და Lux - ამილოზა - 2 სვეტი კეტოპროფენის ენანტიომერებთან (სურ.13 d, შესაბამისად) .



სურათი 13. ენანტიომერების დაყოფის დამოკიდებულება აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე Lux ამილოზა - 3 სვეტზე: იბუპროფენის (a) აცეტონიტრილი/წყალი (50-50, v/v), აცეტონიტრილი/წყალი (20-80, v/v), როგორც მობილური ფაზა; ვარფარინი (b) აცეტონიტრილი/წყალი (40-60, v/v), როგორც მობილური ფაზა (ტენპერატურა 5°C); ჰექსობარბიტალის ენანტიომერის დაყოფა ცელულოზა (3,5-დიქლორფენილკარბამატის) სვეტზე აცეტონიტრილისა და აცეტონიტრილი/წყალი (50-50, v/v) როგორც მობილური ფაზა; კეტოპროფენონის ენანტიომერის დაყოფა Lux ამილოზა-2 სვეტზე აცეტონიტრილისა და აცეტონიტრილი/წყალი (60-40, v/v) როგორც მობილური ფაზა; ყველა შემთხვევაში მობილური ფაზა მოიცავდა 0.1% ჰიანქველის მჟავას.



სურათი 14. დიფენაკუმის ენანტიომერების დაყოფა Lux ცელულოზა-1 აცეტონიტრილში (a), აცეტონიტრილ-წყალი (90/10, v/v) (b), აცეტონიტრილ-წყალი (70/30, v/v) (c), და აცეტონიტრილ-წყალი (50/50, v/v) (d), მობილური ფაზები. ყველა შემთხვევაში მობილური ფაზა შეიცავდა 0.1% ჭიანჭველმკვასს.

სურ.14-ის თანახმად შესაძლებელია ელუირების რიგი გაიზარდოს მობილურ ფაზაში წყლის შემცველობის მიხედვით, მაგრამ მოსალოდნელია გაიზარდოს როგორც ენანტიომერების, ასევე ერთმანეთისაგან განსხვავებული სტერეოიზომერების ელუირების თანმიმდევრობაც. აღსანიშნავია, რომ დიფენაკუმის სხვადასხვა სტერეოიზომერების ელუციური წყობა მკვეთრად განსხვავდება სხვადასხვა ქირალური სვეტებზე (სურ.9. და სურ. 14.)

ცხრილი 2. არილპროპიონის მკვას 28 ქირალური ნაწარმის სკრინინგის შედეგები შვიდ ქირალურ პოლისაქარიდულ სვეტზე, მოძრავ ფაზაში (ACN/H<sub>2</sub>O+0.1%FA) ცალკეულ სვეტებზე მიღებული შედეგები მოძრავ ფაზაში აცეტონიტრილის შემცველობის შემცირებისას

	არილპროპიონის მჟავის ნაწარმები	SP-1 PROFEN 2015	SP-2 3u PROFEN 2015	Cellulose-3	Cellulose-4	Amylose-2	SP-6-Immob
1	ფენპროფენი	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო
2	ფლურბიპროფენი	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ფუძისეული	ნაწილობრივი
3	იბუპროფენი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	არ დაიყო
4	კეტოპროფენი	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	არ დაიყო
5	ინდოპროფენი	არ დაიყო	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
6	პირპროფენი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო
7	კეტოროლაკი	არ დაიყო	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული
8	აცენოკოუმარინი	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული
9	ჰექსობარბიტალი	არ დაიყო	ფუძისეული	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული
10	პროგლუმედი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო
11	ნაპროქსანი	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	არ დაიყო
12	ვარფარინი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	ნაწილობრივი
13	სურპროფენი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი
14	ზალტოპროფენი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი
15	სულინდაკი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი
16	ფენოოქსიპროპიონის მჟავა	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო
17	2(3ქლორფენოქსი) პროპიონის მჟავა	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო
18	ნუშის მჟავა	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო
19	ნუშის მჟავის ეთილესტერი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	არ დაიყო	არ დაიყო	ნაწილობრივი	არ დაიყო
20	პირანოკოუმარინი	ფუძისეული	არ დაიყო	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ფუძისეული
21	კოუმაქლორი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული	ფუძისეული	ნაწილობრივი
22	კოუმატეტრალილი	ნაწილობრივი	ფუძისეული	არ დაიყო	ფუძისეული	ფუძისეული	ნაწილობრივი
23	დიფენაკოუმბი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი
24	ჰალონალი	არ დაიყო	ნაწილობრივი	ფუძისეული	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი
25	ნემბუტალი	არ დაიყო	ფუძისეული	ნაწილობრივი	ნაწილობრივი	არ დაიყო	ნაწილობრივი
26	ბენზოზამილი	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო	არ დაიყო

ცხრილი 2-ში წარმოდგენილია არილპროპიონის მჟავას 26 ქირალური ნაწარმის სკრინინგის შედეგები შვიდ ქირალურ პოლისაქარიდულ სვეტზე, მოძრავ ფაზაში აცეტონიტრილის შემცველობის შემცირებისას.

ფაზა:

(ACN/OH+0.1%FA)

(ACN/H<sub>2</sub>O-95/5+0.1%FA)

(ACN/H<sub>2</sub>O-90/10+0.1%FA)

(ACN/H<sub>2</sub>O-80/20+0.1%FA)

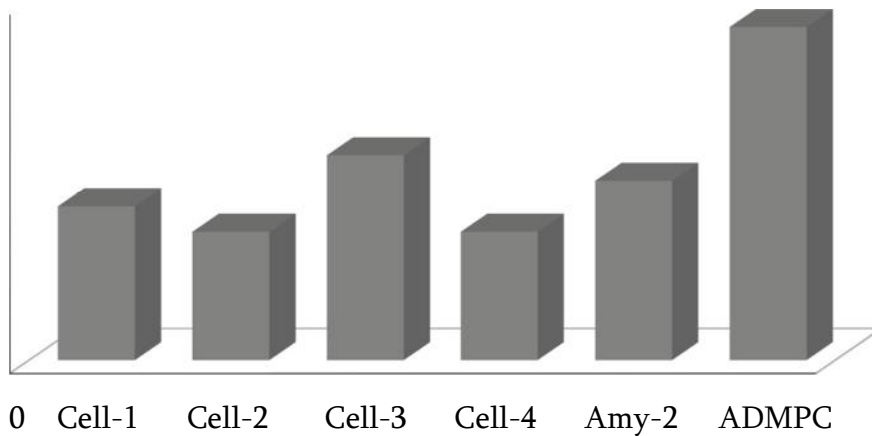
(ACN/H<sub>2</sub>O-70/30+0.1%FA)

(ACN/H<sub>2</sub>O-60/30+0.1%FA)



(ACN/H<sub>2</sub>O-50/50 +0.1%FA).

პოლარულ-ორგანულ მოძრავი ფაზის გამოყენებისას ექვს სხვადასხვა პოლისაქარიდული ქირალის მწკრივში, ორი განსხვავებული მობილური ფაზით, 28 ქირალური სუსტი მჟავა ბუნების ენანტიომერების დაყოფის ექსპერიმენტების შედეგები მოცემულია ცხრილ.1-2-ზე. მიღებული შედეგების ყველა ანალიტის, ელუენტისა და ორივე ენანტიომერის დაყოფის გათვალისწინებით ყველაზე წარმატებულ ქირალურ მწკრივად მიჩნეულია ექსპერიმენტული სვეტი Lux ამილოზა ტრის (3,5-დიმეთილფენილკარბამატი) (ADMPC). ამ მწკრივში უზრუნველყოფილ იქნა ენანტიომერების ნაწილობრივი ან ფუძისეული დაყოფა 13-14 ქირალურ ანალიტებად მოძრავ ფაზაში ერთობლივად.



სურათი12. კუმულაციური ეფექტურობის მაჩვენებლის მიღება სხვადასხვა ქირალურ სვეტით სამ პოლარულ-ორგანულ მოძრავ ფაზაში. ყველა შემთხვევაში მობილური ფაზა შეიცავდა 0.1% ჭიანჭველმჟავას

ენანტიომერების ელუირების რიგის მართვა ქირალურ ნივთიერებათა ენანტიოსელექტურ დაყოფაში საინტერესოა, როგორც პრაქტიკული, ასევე თეორიული თვალსაზრისით. ამ საკითხის პრაქტიკულ ღირებულებას განაპირობებს ის ფაქტი, რომ არარაცემული ენანტიომერების ნარეგების ანალიზში (განსაკუთრებით ერთ-ერთი ენანტიომერის ძალიან დაბალი შემცველობის დროს) აუცილებელია დაბალი შემცველობის მქონე ენანტიომერი ელუირდებოდეს ძირითადი ენანტიომერის პიკის წინ. ამის ანალოგიურად, ენანტიომერების პრეპარატიული დაყოფის დროს აუცილებელია სასურველი ენანტიომერი (ეუტომერი) ელუირდებოდეს არასასურველი ენანტიომერის (დისტომერი) წინ. გარდა ამისა, ენანტიომერების ელუირების რიგზე დაკვირვება და მისი მართვა სხვადასხვა ფაქტორის გავლენით იძლევა იმ არაკოვალენტური ძალების ბუნების გარკვევის შესაძლებლობას, რომლებიც მონაწილეობს საანალიზო ნივთიერებისა და ქირალური სელექტორის ურთიერმოქმედებასა და ქირალურ გამოცნობაში.

ნაშრომში მიღებული ექსპერიმენტული შედეგები მნიშვნელოვანია, როგორც ენანტიომერული ნარევების დაყოფის მოლეკულური მექანიზმის კვლევის თვალსაზრისით, ისე ენანტიომერული ნარევების ანალიზური და პრეპარატიული მასშტაბით დაყოფისათვის.

## დასკვნები

წინამდებარე ნაშრომში წარმოდგენილი შედეგები გვაძლევს შემდეგი დასკვნების გამოტანის საშუალებას:

1. შესწავლილი იქნა 26 ქირალური სუსტი მჟავა ბუნების მქონე ნივთიერების (არილპროპიონის მჟავას ნაწარმი) ენანტიომერების დაყოფა კლასიკურ და ახალი თაობის წარმომადგენელ პოლისაქარიდულ ქირალურ სტაციონარულ ფაზებზე მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში. ძირითადად, გამოყენებული იყო პოლარულ-ორგანული და ე.წ. ნორმალური მოძრავი ფაზები და განსაკუთრებული ყურადღება ექცეოდა ენანტიომერების ელუირების რიგს.
2. ქირალური სვეტები პოლისაქარიდებზე დაფუძნებული თხევად-ორგანულ მობილურ ფაზასთან ერთად, ყოველთვის არ იქცევიან ტიპური შებრუნებული-ფაზის სვეტების მსგავსად, განსაკუთრებით აცეტონიტრილში წყლის დაბალი შემცველობის პირობებში (<20% მგ/მლ).
3. ქირალურ სელექტორთან მიმართებაში ენანტიომერების წყალბადური ბმების ურთიერთქმედებაზე დამყარებული აფინურობის მოდელის გამოიყენება, წინააღმდეგობაში მოდის ჰიდროფობური ტიპის ურთიერთქმედებასთან.
4. პირველად იქნა აღწერილი ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება მოძრავი ფაზის მცირე დანამატის ბუნებიდან გამომდინარე, კერძოდ, ფუძე ბუნების დანამატით შეცვლისას ზოგიერთი ქირალური ნივთიერებისათვის მოძრავ ფაზაში ფუძე ბუნების დანამატით დამზერილი ენანტიომერების ელუირების რიგი შებრუნება.
5. პირველად იქნა განხორციელებული ენანტიომერების ელუირების რიგის სისტემატური მონიტორინგი არილპროპიონის მჟავის ზოგიერთი ქირალური ნივთიერებებისათვის პოლარულ-ორგანულ მოძრავ ფაზებში და დადგენილ იქნა ენანტიომერების ელუირების რიგის შებრუნების რამდენიმე საინტერესო შემთხვევა, როგორც ქირალური სელექტორის ბუნების, ასევე მოძრავი ფაზის შედგენილობის მიხედვით. ენანტიომერის ელუციური წყობის შებრუნება დამოკიდებულია მობილურ ფაზაში წყლის შემცველობაზე. ეს ფენომენი უმეტესწილად ვრცელდება აპროტონურ წყლის გამხსნელ სისტემაზე, ვიდრე პროტონურ წყლის გამხსნელ სისტემაზე.

6. ორგანულ-მობილურ ფაზაში წყლის დანამატების შედეგების დეტალური კვლევით შესაძლებელი გახდება, ქირალური ამოცნობის მექანიზმებთან ერთად, პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორების უკეთ შესწავლა.
7. მოყვანილი შედეგების საფუძველზე აშკარად იკვეთება, რომ წყალბადურ ბმებზე და ჰიდროფობურ ურთიერთქმედებებზე დამყარებული ამოცნობის აფინური მოდელები წინააღმდეგობაში მოდიან იბუპროფენის, ვარფარინის, ჰექსობარბიტალის და კეტოპროფენის ენანტიომერებთან.
8. ქირალური ანალიტების ყველა 182 კომბინაციაში და ქირალურ სვეტებში (26 ქირალური ნივთიერება და 7 ქირალური სვეტი) შემაკავებელი ფაქტორების ზრდა მიმდინარეობს მობილურ ფაზაზე წყლის დამატების შემდგომ, თუნდაც უმნიშვნელო კონცენტრაციით (5% v/v).
9. დადგენილია, რომ წყალმა, როგორც ანალიტზე და ქირალის სელექტორზე წყალბადური ბმის ადგილის კონკურენტმა, შესაძლოა შეცვალოს ანალიტი წყალბადური ბმის ურთიერთქმედების ადგილიდან ქირალის სელექტორზე, რაც იწვევს შეკავების დაქვეითებას, რომელიც აღინიშნა ქირალის ანალიტების და სელექტორების ყველა 182 კომბინაციისათვის აცეტონიტრილში წყლის 20%-ან შემცველობაზე.
10. კოუმატეტრალის ენანტიომერების აფინურობის მოდელი განპირობებული წყალბადური ბმისა და ჰიდროფობური ურთიერთქმედებების ტიპით Lux ამილოზა - 1 და Lux ცელულოზა - 3 ქირალურ სელექტორთან ერთი და იგივეა. თუმცა ამ ქირალურ სვეტში არ გამოვლენილა ელუირების რიგის შებრუნება და დამოკიდებულება აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე.
11. ელუირების რიგის შებრუნება გამოვლენილ იქნა კოუმატეტრალური ენანტიომერების Lux ცელულოზას-1 სვეტისათვის, რომელიც დამოკიდებული იყო აცეტონიტრილში წყლის შემცველობაზე.
12. შედეგების საფუძველზე აშკარად იკვეთება, რომ წყალბადურ-ბმებზე და ჰიდროფობურ-ურთიერთქმედებებზე დამყარებული ამოცნობის აფინური მოდელები იბუპროფენსა და ვარფარინის ენანტიომერებთან წინააღმდეგობაში მოდიან Lux ცელულოზა - 3 სვეტზე.
13. შესწავლილი 7 ქირალური სვეტიდან პოლარულ-ორგანულ მოძრავ ფაზებში ენანტიომერების დაყოფის უფრო მაღალი უნარით გამოირჩევა ამილოზას საფუძველზე მომზადებული სვეტები. მიღებული შედეგების ყველა ანალიტის, ელუენტისა და ორივე ენანტიომერის დაყოფის გათვალისწინებით ყველაზე წარმატებულ ქირალურ მწკრივად მიჩნეულია

ექსპერიმენტული სვეტი Lux ამილოზა ტრის (3,5-დიმეთილფენილკარბამატი) -ის  
საფუძველზე მომზადებული ექსპერიმენტული სვეტი (ADMPC).

## დისერტაციის ძირითადი შინაარსი ასახულია შემდეგ პუბლიკაციებში:

1. დ. ლულუნიშვილი, ნ.გელოვანი, თ. ცინცაძე, ხ. წიქარიშვილი, ი. გველესიანი, ი. ცომაია. ფოსფატების ექსტრაქცია ჩაწყობილ ბაიას (R. Ficaria L) მიწისზედა ნაწილებში. საქართველოს ქიმიური ჟურნალი. ტ.14. N1. გვ.212-217.
2. დ.ლულუნიშვილი, ი.მათარაშვილი, თ.ხატიაშვილი, ნ.თაყაიშვილი, მ.ცინცაძე. „კუმარინის ზოგიერთი ქირალური ნაწარმის ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების და წყალი-ორგანული გამხსნელის ტიპის მოძრავი ფაზების გამოყენებით“. საქართველოს ქიმიური ჟურნალი. ტ.16 , N1, გვ.221-230.
3. Darejan Ghughunishvili, Iza Matarasvili, Lali Chakvetadze, Nino Takaisvili, Tamar Xatia Svili, Maia Tsincaadze, Tivadar Farkas, Bezhan Chankvetadze. „Separation of enantiomers of chiral weak acids with polysaccharide-based chiral columns and aqueous-organic mobile phases in high-performance liquid chromatography: Typical reversed-phase behavior? XIV Journal of Chromatography A.1483(2017) (86-92) [www.elsevier.com/locate/chroma](http://www.elsevier.com/locate/chroma).
4. დ.ლულუნიშვილი, მ.ცინცაძე, ი.მათარაშვილი. „არილპროპიონის მჟავის ზოგიერი ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების და წყალი-ორგანული გამხსნელის ტიპის მოძრავი ფაზების გამოყენებით. შპს „სოციალური ეკონომიკა“ XXI საუკუნის აქტუალური პრობლემები N1. გვ.127-133

## Abstract

Arylpropionic acid derivatives belong to the group of widely used anti-inflammatory, analgesic and antipyretic drugs. Most of the chemical structures in this group are chiral and their chirality impacts their pharmacological behavior. Thus, it is well-known that the pharmacological activity of the S-enantiomers of many arylpropionic acid derivatives is higher than that of their R-enantiomers. Due to the above-mentioned differences, several members of this family, such as S-naproxen, S-ibuprofen and S-ketoprofen and s.a. have been introduced as single enantiomer drugs. The separation of enantiomers of chiral carboxylic acid derivative drugs using HPLC has been extensively reported in the literature. While various HPLC chiral stationary phases (CSP) were proven suitable for this purpose, polysaccharide-based CSPs are most commonly used.

In the present study, the separation of enantiomers of 26 chiral weak acid (carboxylic acid, arylpropionic acid) derivatives was attempted on seven different polysaccharide-based chiral HPLC columns with two polar aqueous-organic mobile phases-eluent. Along with the successful separation of analyte enantiomers, the emphasis of this study was on differences in enantiomer elution order (EEO) between various columns and mobile phases. In addition, the effect of column temperature on the retention and separation of enantiomers was studied.

The separation of enantiomers of 14 chiral carboxylic acid derivatives was studied on six different polysaccharide-based chiral columns in high-performance liquid chromatography with methanol, ethanol and acetonitrile as mobile phases with emphasis on the elution order of enantiomers. Some interesting examples of enantiomer elution order reversal were observed as a function of the nature and composition of chiral selector and mobile phase. For instance, the enantiomer elution order for carprofen, ketorolac, naproxen, proglumide and surprofen reversed with changing the chemical structure of the chiral selector. Also, the enantiomer elution order for carprofen, ketorolac and naproxen changed by varying the composition of the mobile phase. In addition, the interesting effect of column temperature on the retention and separation of some analytes was observed. For instance, the enantiomers of surprofen were only partially resolved at lower temperatures but baseline resolved at higher temperature.

When polysaccharide-based chiral columns are used in combination with aqueous-organic mobile phases for the separation of enantiomers in high-performance liquid chromatography the separation mode is commonly called "reversed-phase" in analogy to achiral separations. In several earlier and recent studies on neutral and basic chiral analytes it was shown by our and other groups that due to multiple type of interactions involved in selector-selectand binding and enantioselective recognition with polysaccharide derivatives, the above mentioned separation system may not always behave like a reversed-phase system. In the present study additional examples of non-reversed-phase behavior are described for the first time for weak acidic chiral analytes. In addition, the reversal of enantiomer elution order was observed again for the first time for several analytes based on water-content in the mobile phase.