



ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტი

კეტოპროფენის, იბუპროფენისა და ფლურბიპროფენის ენანტიომერების
დაყოფის შესწავლა სილიკაგელზე ამილოზა ტრის(3-ქლორ-5-
მეთილფენილკარბამატის) დაფენით და კოვალენტური იმობილიზაციით
მომზადებულ ქირალურ სვეტებზე

გვანცა შეყლაშვილი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი
ქიმიური ექსპერტიზა

ნაშრომი შესრულებულია ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის
ქიმიური ექსპერტიზის მაგისტრის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი, საქართველოს მეცნიერებათა
ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი, ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრის გამგე,
პროფესორი ბეჟან ჭანკვეტაძე

თბილისი,

2020 წ

შინაარსი

ანოტაცია	3
Summary	4
1.შესავალი.....	5
2.ლიტერატურული მიმოხილვა.....	7
2.1 ქრომატოგრაფია	7
2.1.1 ქრომატოგრაფიის არსი	7
2.1.2. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია	8
2.1.3 გაზური ქრომატოგრაფია	11
2.1.4 კაპილარული ელექტროფორეზი	11
2.1.5 ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია	12
2.1.6 ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები და მათი განსაზღვრა	13
2.1.7 პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონალური ფაზების მიმოხილვა	16
2.2.თერმოდინამიკა	18
2.2.1 ზოგადი მიმოხილვა [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]	18
2.2.2 ენანტიომერული ნარეგების დაყოფის თერმოდინამიკური პარამეტრები.....	21
3. ექსპერიმენტული ნაწილი	23
3.1 გამოყენებული მოძრავი ფაზები.....	23
3.2. გამოყენებული ხელსაწყო	23
3.3. ანალიზის პირობები	25
3.4 გამოყენებული ქირალური სტაციონალური ფაზები	25
3.5. საანალიზო ნივთიერებები.....	26
4.შედეგები და განსჯა.....	30
4.1 სკრინინგი.....	30
4.2. კვლევის ძირითადი შედეგები.....	36
4.2.1.კეტოპროფენი	36
4.2.2.ფლუბიპროფენი	58
4.2.3 იბუპროფენი.....	62
5. დასკვნები	65
6. გამოყენებული ლიტერატურა.....	66

ანოტაცია

წინამდებარე სამაგისტრო ნაშრომის მიზანი იყო არილპროპიონის მუჟავას ზოგიერთი ნაწარმის ენანტიომერების დაყოფის თავისებურებების შედარება დაფენილ და იმობილიზებულ სვეტებზე, რომელთაც ერთნაირი ქირალური სელექტორი გააჩნია.

არილპროპიონის მუჟავას ნაწარმები ქირალურ სამკურნალწამლო საშუალებათა რიცხვს მიეკუთვნება, ისინი არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატებია, რომლებიც ტკივილის გამაყუჩებლებს წარმოადგენს. ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების ენანტიომერების ანალიზური და პრეპარატული დაყოფა კი ძალიან მნიშვნელოვანია, რადგანაც ამ ენანტიომერებს, როგორც წესი, განსხვავებული ფარმაკოლოგიური და ტოქსიკური თვისებები გააჩნია.

ზემოთ ხსენებული სვეტების ქიმიური შედგენილობა ერთი და იგივეა, Chiralpak IG-ისა და ახალი იმობილიზებული სვეტის შემთხვევაში პოლისაქარიდული მასალა კოვალენტურად არის იმობილიზებული სილიკაგელზე, ხოლო დაფენილი სვეტის შემთხვევაში მოცემული მასალა ფიზიკურად არის დაფენილი სარჩულზე. მოვახდინეთ თერმოდინამიკური პარამეტრების შედარება, ანალიზები ჩატარდა სხვადასხვა ტემპერატურაზე და სხვადასხვა მოძრავი ფაზის გამოყენებით. გაანალიზებული ნივთიერებების დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარიტმის დამოკიდებულების გრაფიკის მიხედვით აბსოლუტური ტემპერატურის შეზღუდულ სიდიდებზე გამოვთვალეთ ადსორბციის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობათა მნიშვნელობები ენანტიომერებს შორის. თერმოდინამიკური პარამეტრების შესწავლა მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში საშუალებას იძლევა მოცემული ნივთიერებისთვის, მოცემულ სვეტზე წინასწარ განისაზღვროს ანალიზისთვის საჭირო პირობები და მიღწეულ იქნას სასურველი სელექტიურობა და ელუირების რიგი. უნდა შეგვედარებინა რამდენად განსხვავდებოდა დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული სვეტები ეფექტურობის თვალსაზრისით და რამდენად ინარჩუნებდა სტაბილურობას მოძრავი ფაზის კომპონენტების თანაფარდობის ცვლილებისადმი. მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ ნ-ჰექსანისა და პოლარული ორგანული კომპონენტის (იზოპროპანოლი, ეთანოლი) ნარევი სხვადასხვა თანაფარდობებით.

Summary

The goal of the present thesis was to compare the enantioseparation of selected chiral arylpropionic acid derivatives on coated and immobilized columns, which have similar chiral selectors.

Arylpropionic acid derivatives are widely used chiral drugs. They belong to non-steroidal anti-inflammatory drug group and are used as painkillers. Enantioseparation of chiral drugs is very important as their enantiomers commonly exhibit different pharmacological and toxicological properties.

The chemical composition of the columns used in our experiments was the same. However, in case of Chiralpak IG and new immobilized column the polysaccharide derivative is covalently immobilized on silica, while on coated column the polysaccharide derivative is just physically adsorbed on silica. We compared thermodynamic parameters of conventionally coated and immobilized columns. Analysis were performed at different temperatures and in different mobile phases. For analyzed compounds the difference in adsorption enthalpy and adsorption entropy were calculated for enantiomers using the plot of natural logarithm of the separation factor versus the reciprocal of the absolute temperature. We calculated the thermodynamic parameters, which can help to predict the right conditions of the analysis for the given compound on a given column and to achieve the desired selectivity and elution order of enantiomers. By-changing the composition of mobile phases, we compared the stability and efficiency of coated and immobilized columns. The mobile phases studied were the mixture of n-hexane and polar organic component (2-propanol or ethanol) with the different volume ratio.

1. შესავალი

ქირალური ნაერთები ბუნებაში ფართოდ გავრცელებული ნივთიერებებია. ქირალობა მრავალი სინთეზური და ბუნებრივი ნივთიერებისთვისაა დამახასიათებელი. მათ რიცხვს მიეკუთვნება სამკურნალწამლო საშუალებები, საკვები დანამატები, სასოფლო-სამეურნეო შხამ-ქიმიკატები და სხვა ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთი. გარდა ამისა, ენდოგენური ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერული შედგენილობის შესწავლის საფუძველზე შეიძლება გაკეთდეს დიაგნოსტიკური თვალსაზრისით მნიშვნელოვანი დასკვნები. ერთი ქირალური ცენტრის შემცველი ქირალური ნივთიერებები არსებობს ორი ენანტიომერის ნარევის სახით. ზოგიერთი ნივთიერების მხოლოდ ერთი ენანტიომერი არის პასუხისმგებელი გარკვეულ ქმედებაზე, ხოლო მეორე ენანტიომერს არ გააჩნია შესამჩნევი ფიზიოლოგიური აქტივობა. სწორედ ამიტომ ქირალური ნივთიერებების დაყოფა და ანალიზი აქტუალური პრობლემა არის ქიმიაში.

ენანტიომერები არიან სივცული იზომერები - ერთმანეთისგან განსხვავდება ქირალურ ცენტრთან ატომთა ჯგუფების განლაგებით სივრცეში. აქირალურ გარემოში მათი ფიზიკური და ქიმიური თვისებები მსგავსია, თუმცა ისინი ხასიათდებიან სინათლის პოლარიზაციის სიბრტყის ბრუნვის საპირისპირო ნიშნით.

აღსანიშნავია, რომ სამკურნალწამლო საშუალებების ნახევარზე მეტი ერთ ქირალურ ცენტრს მაინც შეიცავს. მიუხედავად იმისა, რომ ენანტიომერებს მსგავსი ქიმიური და ფიზიკური თვისებები აქვს, ისინი ავლენენ განსხვავებულ ფარმაკოლოგიურ, ტოქსიკოლოგიურ, მეტაბოლიტურ აქტივობებს. ხშირად ერთ-ერთი ენანტიომერი უსარგებლო მინარევია, ან ტოქსიკური ზემოქმედების მქონეა. ამის მაგალითს წარმოადგენს XX საუკუნის 60-იან წლებში პრეპარატ თალიდომიდის შემთხვევა, ეს პრეპარატი რაცემული სახით ენიშნებოდათ ორსულ ქალებს, როგორც გულისრევის საწინააღმდეგო საშუალება. გაირკვა, რომ თალიდომიდის ერთ-ერთი, კერძოდ კი S- ენანტიომერი ნაყოფში კიდურების განუვითარებლობას იწვევდა [1]. თუმცა შემდეგ დაადგინეს, რომ ენანტიომერულად სუფთა R-თალიდომიდის მიღების შემთხვევაშიც, იგი ორგანიზმში მეტაბოლიზმის შედეგად მის ქირალურ ანალოგში გარდაიქმნება. დღესდღეობით მისი გამოყენება აკრძალულია ორსულთათვის. ამ შემთხვევის შემდეგ განვითარდა სამკურნალწამლო საშუალებების შემუშავებისა და გავრცელების უფრო სტრუქტურირებული და გამკაცრებული რეგულაციები [2].

ენანტიომერების ფიზიკური და ქიმიური თვისებების იდენტიფიკაცია განაპირობებს, რომ მათი დაყოფა აქირალურ გარემოში შეუძლებელია. მხოლოდ XX საუკუნის 60-იან წლებში მოხერხდა ენანტიომერული ნარევის დაყოფა გაზური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით. რაც შეეხება ენანტიომერული ნარევის დაყოფის სითხურ - ქრომატოგრაფიულ მეთოდს, იგი 1970-იანი წლებიდან განვითარდა, ხოლო 80-იანი წლების ბოლოს კაპილარული ელექტროფორეზული მეთოდის განვითარება დაიწყო.

ენანტიომერების ანალიზური დაყოფის ძირითად, აღიარებულ და ფართოდ გავრცელებულ მეთოდს წარმოადგენს მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია. მეთოდი უნივერსალურია, მარტივია და ხასიათდება სტაციონალური ფაზების ფართო არჩევანით.

ნებისმიერი ანალიზისთვის მთავარ მიზანს საანალიზო პირობების სწორი შერჩევა და შედეგების წინასწარი პროგნოზირება წარმოადგენს, მათ შორის ენანტიომერული ნარევის დაყოფისათვის მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში. თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა საშუალებას იძლევა კონკრეტული ნივთიერებისთვის მოცემულ სვეტზე წინასწარ განისაზღვროს ანალიზის ისეთი პირობები, როგორიცაა ტემპერატურა, ნაკადის ოპტიმალური სიჩქარე. პირობების ვარირებით შესაძლებელია სასურველი ელუირების რიგის მიღება. დაყოფის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობის ცოდნის შემთხვევაში წინასწარ შეიძლება განისაზღვროს თუ რომელ ტემპერატურაზე მიაღწევს დაყოფის ფაქტორი საჭირო მნიშვნელობას და ამგვარად, სტაციონარული და მოძრავი ფაზის შეცვლის გარეშე მხოლოდ ტემპერატურის ვარირებით შესაძლებელია სასურველი შედეგის მიღება, რაც საშუალებას გვაძლევს დავზოგოთ როგორც დრო, ასევე ორგანული გამხსნელები.

2. ლიტერატურული მიმოხილვა

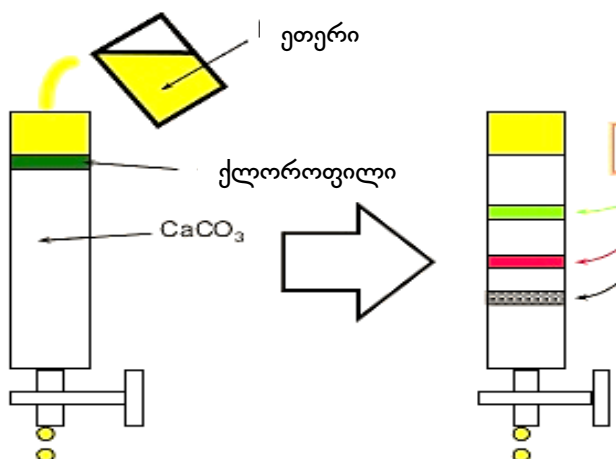
2.1 ქრომატოგრაფია

2.1.1 ქრომატოგრაფიის არსი

ქრომატოგრაფია ნარევების შემადგენელ კომპონენტებად დაყოფის მეთოდია, რომელიც ეფუძნება ნიმუშის კომპონენტების წონასწორულ განაწილებას შორის განსხვავებას ორ შეურეველ ფაზას შორის. ამ ფაზებიდან ერთი უძრავია, ხოლო მეორე მოძრავი. იმისთვის, რომ ნიმუშის კომპონენტები მიგრირდეს ქრომატოგრაფიულ სვეტში, აუცილებელია ისინი იმყოფებოდნენ მოძრავ ფაზაში. ამასთან კომპონენტები, რომლებიც სტაციონალურ ფაზაში განაწილდება უფრო ნელა მოძრაობს, ვიდრე კომპონენტები რომლებიც უფრო მეტად მოძრავ ფაზაში ნაწილდება. ამრიგად, დაყოფა არის კომპონენტების წრფივ სიჩქარეებს შორის განსხვავების მიზეზი [3].

მოძრავი და უძრავი ფაზების აგრეგატული მდგომარეობის მიხედვით განასხვავებენ აირად და თხევად ქრომატოგრაფიას, არსებობს ასევე ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია.

1900-იან წლებში ჩატარდა პირველი ქრომატოგრაფიული ექსპერიმენტი მიხეილ ცვეტის მიერ. მის მიზანს წარმოადგენდა ფოთლის ექსტრაქტიდან პიგმენტების: ქლოროფილების, კაროტენების, ქსანთოფილების დაყოფა. ცვეტმა გამოყენებულ მეთოდს ქრომატოგრაფია უწოდა [4].



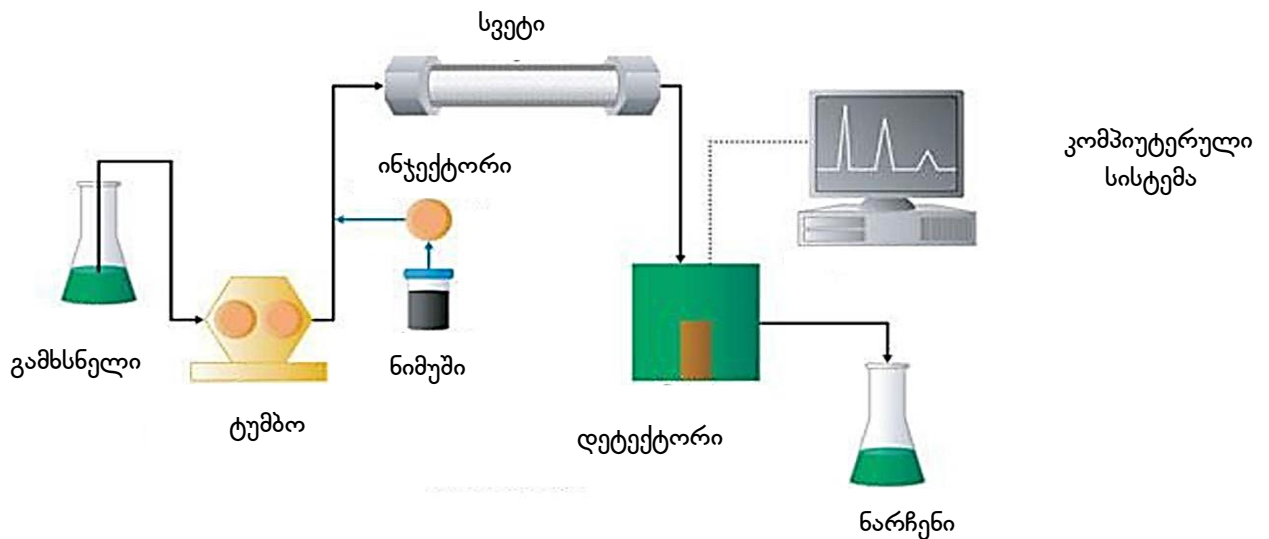
ქრომატოგრაფიულ ექსპერიმენტში საკვლევი ნარევის შეყვანა ხდება უძრავ ფაზაზე, როგორც წესი, სტაციონალური ფაზა მოთავსებულია მეტალის მილში, ან კვარცის კაპილარში და მას ქრომატოგრაფიული სვეტი ეწოდება.

თხევად ქრომატოგრაფიაში იყენებენ როგორც სვეტებს (ქრომატოგრაფია სვეტში), ასევე ბრტყელ ფირფიტებს (თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია), ან ქაღალდს, ამის მიხედვით არჩევენ ქრომატოგრაფიას სვეტში და სიბრტყეზე.

ქრომატოგრაფიულ სვეტში დაყოფილი კომპონენტები შემდეგ ხვდება დეტექტორში, სწორედ მისი საშუალებით ატარებენ კომპონენტების თვისებით და რაოდენობით იდენტიფიკაციას. სიგნალი ჩაიწერება მრუდის სახით, ამ მრუდს პიკი ეწოდება, ხოლო ანალიზის მოცემული მეთოდით მიღებულ მთლიან სურათს - ქრომატოგრამა. ქრომატოგრამა დეტექტორის სიგნალის დროზე დამოკიდებულების მრუდს წარმოადგენს. ქრომატოგრაფიული დაყოფის მეთოდის შერჩევისას აუცილებელ პირობას წარმოადგენს, მოხერხდეს, რაც შეიძლება კარგი დაყოფა დროის მინიმალური დანახარჯით.

2.1.2. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია

მე-20 საუკუნის პირველ ნახევარში საფუძველი ჩაეყარა სითხურ ქრომატოგრაფიას. იმავე საუკუნის მეორე ნახევარში კი მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია განვითარდა. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია ორგანულ ნივთიერებათა დაყოფისა და მათი განსაზღვრის ყველაზე მეტად მისაღებ მეთოდს წარმოადგენს. ანალიზის მოცემული მეთოდის გამოყენება მნიშვნელოვანია თერმოლაბილური და არააქროლადი ორგანული ნივთიერებებისთვის, ვინაიდან მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია უზრუნველყოფს ანალიზის ჩატარებას ოთახის ტემპერატურაზე. ამგვარ ნივთიერებებს მიეკუთვნება: ფარმაცევტული პრეპარატები, ორგანიზმში არსებული სხვადასხვა ენდოგენური ნაერთი, გარემოს დამაბინძურებელი ორგანული ნივთიერებები და სხვა. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი შედგება ხუთი ძირითადი ნაწილისგან, თუმცა შესაძლებელია დამატებით სხვა ბლოკების გამოყენებაც.



სურათი 2

ძირითადი ნაწილებია:

1. ტუმბო
2. ინჯექტორი
3. სვეტი
4. დეტექტორი
5. მონაცემების ჩამწერი მოწყობილობა

თითოეულ მათგანს თავისი დანიშნულება აქვს: ტუმბოს მეშვეობით ქრომატოგრაფიულ სვეტს მიეწოდება მოძრავი ფაზა. ტუმბოები, რომლებიც მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში გამოიყენება ორ კლასად იყოფა, არსებობს გრადიენტული და იზოკრატული ტუმბოები, ეს უკანასკნელი გამოიყენება იმ შემთხვევაში, როცა არაა საჭირო მოძრავი ფაზის შემადგენლობის გრადიენტული ცვლილება, ხოლო ქრომატოგრაფიულ ექსპერიმენტში, როდესაც მოძრავი ფაზის შემადგენლობის ცვლილებაა საჭირო, გამოიყენება გრადიენტული ტუმბო. რაც შეეხება ინჯექტორს, იგი ნიმუშის ქრომატოგრაფიულ სვეტში შემყვანი მოწყობილობაა, იგი ორი სახისაა: ხელის და ავტომატური ინჯექტორი. ავტომატური ინჯექტორები უზრუნველყოფს ნიმუშების ზუსტი რაოდენობით შეყვანას, რაც შეიძლება მცირე დაბინძურებით, ხოლო ხელის ინჯექტორის ერთადერთი უპირატესობა მისი სიიაფეა [5].

შემდეგი ბლოკი ქრომატოგრაფიული სვეტია, რომელშიც ხდება ნივთიერებების ნარეგების ცალკეულ კომპონენტებად დაყოფა. გამოიყენება სხვადასხვა ზომის სვეტები. როგორც წესი, ქრომატოგრაფიული სვეტი წარმოადგენს მეტალის მილს, რომელიც შევსებულია სტაციონალური ფაზით. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის განვითარებასთან ერთად განვითარება განიცადა სვეტებმა და დღესდღეობით სულ უფრო ფართოდ გამოიყენება მცირე ზომის სვეტები. დეტექტორის საშუალებით ხდება დაყოფილი კომპონენტების რეგისტრაცია. ყველაზე ფართოდ გამოიყენება აქვს ულტრაიისფერ-ხილულ დეტექტორებს, რომლებიც კიუვეტაში გამავალი ხსნარის მიერ სინათლის აბსორბციას აფიქსირებს. ამ ტიპის დეტექტორების მრავალი ვარიანტი არსებობს: ერთტალღიანი, მრავალტალღიანი, დიოდური დეტექტორები. ბოლო ნაწილი არის ჩამწერი, რომელიც დეტექტორიდან მიწოდებულ ინფორმაციას ჩაწერს ქრომატოგრამის სახით.

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიული ანალიზები ძირითადად ორ რეჟიმში ტარდება: პირდაპირ-ფაზიანი და შებრუნებულ-ფაზიანი. ნორმალურფაზიანში სტაციონალური ფაზა პოლარულია (მაგ: სილიკაგელი, ალუმინის ოქსიდი), ხოლო მოძრავი ფაზა არაპოლარული, ან მცირედ პოლარულია (ჰექსანი, ან ჰეპტანი იზოლპროპანოლის, ტეტრაჰიდროფურანის და სხვათა მცირე დანამატებით), შებრუნებულფაზიან ვარიანტში პირიქით სტაციონალური ფაზაა არაპოლარული (სილიკაგელი მოფიცირებული სხვადასხვა სიგრძის ალკილური ჯგუფებით), ხოლო მოძრავი ფაზა პოლარულია და წარმოადგენს წყლისა და ორგანული გამხსნელის ნარეგს [3].

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია მრავალ დარგში გამოიყენება. სამკურნალწამლო საშუალებათა უმრავლესობა ქირაალური ბუნების არის, ამის გამო ბაზარზე გატანამდე უნდა იქნას შემოწმებული და საფუძვლიანად შესწავლილი. საჭიროების შემთხვევაში უნდა მოხდეს ქირაალური ბუნების სამკურნალწამლო საშუალების ენანტიომერების დაყოფა და მათზე ზემოქმედების ენანტიომერის მოცილება. ბოლო დროს ენანტიომერულად სუფთა პრეპარატების დამზადება ტენდენციური გახდა.

2.1.3 გაზური ქრომატოგრაფია

ენანტიომერების ინსტრუმენტული მეთოდებით დაყოფა პირველად გასული საუკუნის 60-იან წლებში განხორციელდა გაზური ქრომატოგრაფიის მეთოდით ქირალური სტაციონალური ფაზის გამოყენებით [7]. გაზურ ქრომატოგრაფიაში მოძრავი ფაზა გაზია, ხოლო უძრავი ფაზის აგრეგატული მდგომარეობის მიხედვით განასხვავებენ გაზურ-ადსორბციულ და გაზურ-თხევად ქრომატოგრაფიას. დღესდღეობით გაზური ქრომატოგრაფიით ენანტიომერების დასაყოფად ორი მიდგომა არის გამოყენებული: პირდაპირი მიდგომისას ოპტიკური იზომერების დაყოფა ქირალური სტაციონალური ფაზების გამოყენებით ხდება, ხოლო არაპირდაპირი მიდგომის დროს ხდება საანალიზო ენანტიომერული ნარევის დერივატიზაცია ენანტიომერულად სუფთა ქიმიური დანამატებით და ხდება მიღებული დიასტერეომერების ანალიზი აქირალური სტაციონალური ფაზების გამოყენებით [5]. გაზური ქრომატოგრაფია წარმატებით გამოიყენება დაბალი მოლეკულური მასის მქონე აქროლადი ნივთიერებებისთვის.

2.1.4 კაპილარული ელექტროფორეზი

კაპილარული ელექტროფორეზი ნივთიერებათა დაყოფის მძლავრი მეთოდია. ენანტიომერების დაყოფა კაპილარული ელექტროფორეზის მეშვეობით პირველად მე-20 საუკუნის 80-იან წლებში განხორციელდა. აღნიშნულ მეთოდს მნიშვნელოვანი უპირატესობები გააჩნია გაზურ და სითხურ ქრომატოგრაფიასთან შედარებით. კაპილარული ელექტროფორეზის მეთოდით შეიძლება დაიყოს ისეთი ნივთიერებები, რომელთა დაყოფა საერთოდ არ ხერხდება გაზური და სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდებით. მის უპირატესობებს წარმოადგენს ანალიზის მცირე დრო, ნიმუშებისა და რეაგენტების მცირე რაოდენობა, ეფექტური დაყოფა და სხვა. ასევე კაპილარულ ელექტროფორეზული მეთოდი უფრო იაფია და ეკოლოგიურად სუფთაა, რადგან არ იყენებს ტოქსიკურ ორგანულ გამხსნელებს. მეთოდის ნაკლი შედარებით დაბალი მგრძნობიარობა არის.

2.1.5 ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფია

ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიის მეთოდის განვითარება 1960-იანი წლებიდან დაიწყო და მოიაზრებოდა როგორც გაზური ან მაღალღეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის ჩამნაცვლებელი, თუმცა იგი დამოუკიდებელ მეთოდს წარმოადგენს, რომელიც ორივე ქრომატოგრაფიული მეთოდის უპირატესობებს აერთიანებს. ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიაში ელუენტის როლს ძირითადად ასრულებს აირი, ან სითხე, რომლის წნევა, ან ტემპერატურა თერმოდინამიკური კრიტიკული წერტილის მაღლაა. ყველაზე ფართოდ გამოყენებად ელუენტს ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიაში CO₂ წარმოადგენს. რადგან ადვილია მისი ზეკრიტიკულ მდგომარეობაში მოყვანა, იგი იაფია, ეკოლოგიურად სუფთა და გამოსაყენებლად უსაფრთხო ინერტული აირია.

2.1.6 ძირითადი ქრომატოგრაფიული მახასიათებლები და მათი განსაზღვრა

ნიმუში - საანალიზო ნივთიერება, უფრო ხშირად ნივთიერებათა ნარევი.

უძრავი (სტაციონალური) ფაზა - არის განსაზღვრული შედგენილობის და სტრუქტურის ადსორბციული უნარის მქონე მასალა. მასზე ხდება საანალიზო ნივთიერების კომპონენტების შეკავება განსხვავებული დროით.

მოძრავი ფაზა (ელუენტი) - არის ორგანული, არაორგანული გამხსნელი, ან მათი ნარევი. მოძრავი ფაზის მიწოდება ხდება უწყვეტად ქრომატოგრაფიული ანალიზის პროცესის განმავლობაში. ის აიძულებს კომპონენტებს გადაადგილდეს სისტემაში ინიცირების მომენტიდან. მოძრავი ფაზა პოლარული, ან არაპოლარული ბუნებისაა და ეს დამოკიდებულია იმაზე, თუ რა ამოცანა აქვს მკვლევარს შესასრულებელი.

შეკავების დრო t_R - ეს არის დრო ადსორბატის ნიმუშის სვეტში შეყვანის მომენტიდან ქრომატოგრამაზე პიკის მაქსიმუმის მიღწევამდე. თუ პიკი სიმეტრიულია, შეკავების დრო არ არის დამოკიდებული შეყვანილი ნიმუშის რაოდენობაზე, თუმცა შეკავების დრო მოძრავი ფაზის წრფივი სიჩქარის ფუნქციაა. იგი სვეტის სიგრძეზეა დამოკიდებული და გამოითვლება ფორმულით :

$$t_R = t_0 + t_R' \quad \text{განტ. 1}$$

სადაც t_0 არის არაადსორბირებადი კომპონენტის ელუირების დრო, t_R' არის სტაციონალურ ფაზაზე ყოფნის დრო კომპონენტისთვის.

შეკავების მოცულობა V_R - ეს არის მოძრავი ფაზის მილილიტრების რიცხვია, რომელიც უნდა გავატაროთ სვეტში, რათა ნიმუში ელუირდეს. იგი გამოითვლება ფორმულით:

$$V_R = F \cdot t_R \quad \text{განტ. 2}$$

სადაც F - მოძრავი ფაზის მოცულობითი სიჩქარეა (მლ/წთ). სითხეების არაკუმშვადობის გამო

$F = v$ სადაც, v მოძრავი ფაზის ხაზოვანი სიჩქარეა.

მკვდარი მოცულობა V_M - არის სვეტში მოძრავი ფაზის საერთო მოცულობა დეტექტორის ფანჯრამდე კიუვეტის მოცულობის ჩათვლით.

$$V_M = t_0 F \quad \text{განტ. 3}$$

V_M - არაადსორბირებადი კომპონენტის ელუენტური მოცულობა

შეკავების ფაქტორი k – არის შეკავების ძირითადი პარამეტრი და უფრო მისაღებია ნივთიერების დახასიათება მის მიხედვით, რადგან ის არაა დამოკიდებული მოძრავი ფაზის სიჩქარეზე და სვეტის სიგრძეზე. თუ მოძრავი ფაზა ნელა გადაადგილდება, ან სვეტი გრძელია, მაშინ ერთნაირად იზრდება t_0 და შესაბამისად t_R -იც.

$$k = (t_R - t_0) / t_0 \quad \text{განტ. 4}$$

k წარმოადგენს ნივთიერების მოლური კონცენტრაციების ფარდობას სტაციონალურ და მოძრავ ფაზებში :

$$k = n_{\text{სტაც.}} / n_{\text{მოძრ.}} \quad \text{განტ. 5}$$

სასურველია შეკავების ფაქტორი თავსდობოდეს 1-5 დიაპაზონში, როცა k 1-ზე დაბალია, ნიმუში სვეტს ძალიან სწრაფად ტოვებს და არ ურთიერთქმედებს სტაციონალურ ფაზასთან, ხოლო თუ k -ს უფრო მაღალი მნიშვნელობა აქვს, ეს ანალიზის დიდ დროს შეესაბამება .

დაყოფის ფაქტორი ანუ სელექტიურობა α - შეკავების ფაქტორების ფარდობაა, შესაბამისად თუ კომპონენტებს აქვთ ერთნაირი k -ს მნიშვნელობა ისინი ვერ დაიყოფა.

$$\alpha = k_2 / k_1 \quad \text{განტ. 6}$$

სადაც $k_2 > k_1$ თუ $\alpha = 1$ ნიშნავს, რომ ნარევი არ დაიყო. α -ზე გავლენას ახდენს სტაციონალური და მოძრავი ფაზები, მათი ცვლილებით α იცვლება.

გარჩევითობა R_s - არის პარამეტრი, რომელიც გვიჩვენებს ორი მეზობელი პიკის გარჩევის დონეს. ის გამოითვლება მეზობელი პიკების მაქსიმუმებს შორის მანძილის ფარდობით პიკების სიგანეების ჯამთან:

$$R_s = 2(t_{R2} - t_{R1}) / (W_1 + W_2) \quad \text{განტ. 7}$$

ა6
$$R_s = 1.18(t_{R2} - t_{R1}) / (W(1/2)_1 + W(1/2)_2) \quad \text{განტ. 8}$$

სადაც W არის პიკის სიგანე ფუძესთან, ხოლო $W(1/2)$ არის პიკის სიგანე პიკის ნახევარ სიმაღლეზე. თუ $R_s = 1.25$ -ს, მაშინ დაყოფა სრულია, თუ $R_s > 1.5$ ნიშნავს, რომ ანალიზს სჭირდება დიდი დრო. ხოლო თუ $R_s < 1.25$ ნიშნავს, რომ პიკები ან არ დაიყო საერთოდ, ან დაიყო ნაწილობრივ (არაფუძისეულად).

თეორიული თეფშების რიცხვი N - ამ პარამეტრით ფასდება სვეტის ეფექტურობა. ცნება თეორიული თეფში აღებულია გადადენის თეორიიდან. ქრომატოგრაფიული სვეტის მათემატიკური ეკვივალენტი წარმოადგენს სვეტს თეფშებით, რომელთაგან თითოეულზე ხდება კომპონენტის წონასწორული განაწილება თეფშსა და მოძრავ ფაზას შორის. თეორიული თეფშების რიცხვი დამოკიდებულია სვეტის სიგრძეზე. მისი გამოთვლა შეიძლება ორი გზით:

$$N = 16(t_R/W)^2 \quad \text{განტ. 9}$$

ა6

$$N = 5.54(t_R/W(1/2))^2 \quad \text{განტ. 10}$$

$$N = L/H \quad \text{განტ. 11}$$

სადაც L არის სვეტის სიგრძე, H არის თეორიული თეფშების ეკვივალენტური სიმაღლე

თეორიული თეფშების ექვივალენტური სიმაღლე H – არის მანძილი, რომელზედაც მიიღწევა ქრომატოგრაფიული წონასწორობა. ის უკუპროპორციულ დამოკიდებულებაშია თეორიული თეფშების რიცხვთან.

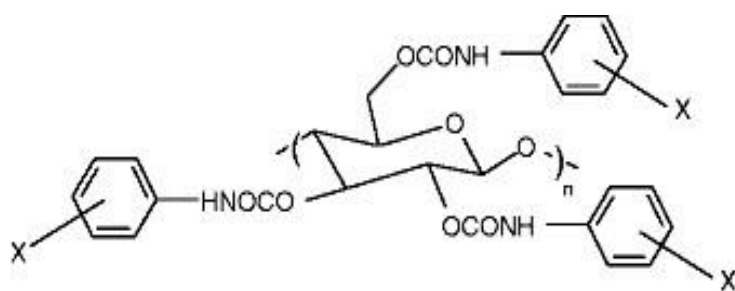
$$H=L/N \quad \text{განტ. 12}$$

$$H=A+B/u+Cu \quad (\text{ვან-დეემტერის განტოლება}) \quad \text{განტ. 13}$$

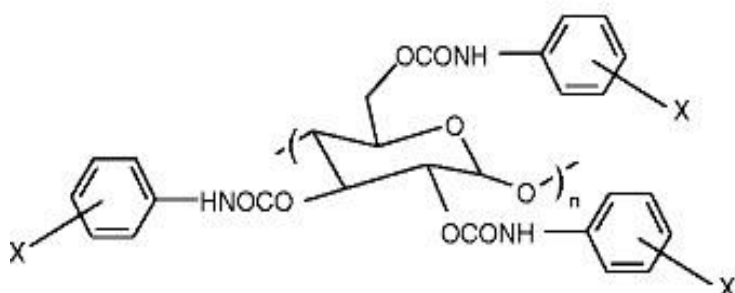
2.1.7 პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონალური ფაზების მიმოხილვა

ამჟამად მრავალი სხვადასხვა ტიპის ქირალური სელექტორი არსებობს ენანტიომერების დაყოფისათვის. ბოლო 50 წლის განმავლობაში ასეულობით ქირალური სელექტორის აღწერა და შესწავლა მოხერხდა, თუმცა მხოლოდ რამდენიმე მათგანის კომერციალიზაცია მოხდა. აღსანიშნავია, რომ ყველა კომერციალიზებული მასალა არ დარჩენილა გამოყენებაში, მათი ნაწილი ბაზრიდან გაქრა. ყველაზე გამოყენებადი და კომერციულად ხელმისაწვდომი ქირალური სვეტების უმეტესობა დამზადებულია პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორების გამოყენებით. ეს გამოწვეულია იმით, რომ ამ ტიპის ქირალური სელექტორები აკმაყოფილებს ძირითად კრიტერიუმებს, რაც აუცილებელია ენანტიომერული დაყოფის შესასრულებლად. ეს კრიტერიუმებია: წარმოქმნას მოლეკულათაშორისი (გარდამავალი) კომპლექსები ქირალურ საანალიზო ნივთიერებებთან, უნდა ჰქონდეს თვისება, გამოყენებული იქნას უნივერსალურად სხვადასხვა მოძრავ ფაზებში: პოლარულ-ორგანული ფაზები, არაპოლარული-ორგანული, ორგანული ფაზა/წყლის ნარევი და ზეკრიტიკული სითხეები. ასევე უნდა გააჩნდეს მრავალრიცხოვანი განსხვავებული სტრუქტურების მქონე ქირალური ნივთიერებების ენანტიოსელექტიური გარჩევის/გამოცნობის უნარი, გამოსადეგი უნდა იყოს მიკრო- და ნანო მასშტაბის დაყოფის მეთოდებისთვის.

მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში ენანტიომერების დაყოფის მიზნით მრავალი პოლისაქარიდი შეისწავლეს, როგორებიცაა: ცელულოზა, ამილოზა, ინულინი, კურდლანი, ქიტოზანი, ქსილანი და დექსტრანი. აღმოჩნდა, რომ ყველა შესწავლილი მასალიდან ცელულოზა და ამილოზა წარმოადგენს საინტერესო მასალებს მათი ქირალური გამოცნობის თვალსაზრისით, დამუშავების სიმარტივით, სუფთა სახით ხელმისაწვდომობით [5]. ცელულოზის შემთხვევაში, ქირალური სელექტორის მოსამზადებლად ძირითადად გამოიყენება მიკროკრისტალური ცელულოზა სავაჭრო სახელით „ავიცელი“ (Avicel), ხოლო ამილოზის შემთხვევაში ის შეიძლება იყოს ბუნებრივი, ან სინთეზური/ნახევრადსინთეზური ამილოზა. ბუნებრივი ამილოზის წყარო შეიძლება იყოს კარტოფილის, სიმინდის, ბრინჯის, ხორბლის და სხვადასხვა ლობიოს ჯიშისგან მიღებული სახამებელი. ბუნებრივი პროდუქტის წყარო გავლენას ახდენს ქირალური გამოცნობის შესაძლებლობაზე. ხელოვნურ ამილოზას უპირატესობა აქვს კონტროლირებადი მოლეკულური მასის და მისი ვიწრო განაწილების გამო [6]. ამილოზას და ცელულოზას ნაწარმებიდან მეტად მნიშვნელოვანია ფენილკარბამატური წარმოებულები.



ცელულოზას ფენილკარბამატური
წარმოებულები



ამილოზას ფენილკარბამატური
წარმოებულები

ქირალური სტაციონარული ფაზის ორი ყველაზე მნიშვნელოვანი კომპონენტის, ქირალური სელექტორის და ინერტული სარჩულის ოპტიმიზაცია სხვადასხვა გზით შეიძლება მოხდეს. საწყისი მეთოდი იყო პოლისქარიდის ნაწარმების დაფენა სარჩულის ზედაპირზე. ბოლო ათწლეულების განმავლობაში დიდი სამუშაოები იქნა ჩატარებული იმისთვის, რომ შეემუშავებინათ პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორის ფოროვან სილიკატებზე კოვალენტური იმობილიზაციის მეთოდი, რომელიც სვეტის ქრომატოგრაფიულ წარმადობაზე უმნიშვნელო უარყოფით გავლენას მოახდენდა.

2.2 თერმოდინამიკა

2.2.1 ზოგადი მიმოხილვა [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]

თერმოდინამიკა არის თეორიული ფიზიკის დარგი, რომელიც შეისწავლის ენერგიის სხვადასხვა სახეების ურთიერთგარდაქმნის კანონებს, ეს გარდაქმნები დაკავშირებულია სითბოს, ან მუშაობის ფორმით სხეულებს შორის ენერგიის გადასვლასთან. ყოველი სისტემა ხასიათდება მისი თერმოდინამიკური პარამეტრებით: წნევა, მოცულობა, ტემპერატურა, ქიმიური პოტენციალი და სხვა. ამ პარამეტრების მნიშვნელობათა ერთობლიობა განსაზღვრავს სისტემის მდგომარეობას. თუნდაც ერთი პარამეტრის მნიშვნელობის შეცვლა ნიშნავს სისტემის მდგომარეობის ცვლილებას.

- **ენერგია** არის მატერიის მოძრაობის რაოდენობრივი საზომი.
- **შინაგანი ენერგია** (U) - წარმოადგენს თერმოდინამიკური სისტემის შემადგენელ ნაწილაკთა ყველა სახის ენერგიას ჯამს. ერთეულთა საერთაშორისო SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული.
- **ენერგიის შენახვის კანონი** - ენერგია არაფრისგან არ წარმოიქმნება და არც უკვალოდ ქრება, ენერგია შეიძლება გარდაიქმნას ერთი ფორმიდან მეორეში ეკვივალენტური რაოდენობით.

- **ტემპერატურა (T)** - წარმოადგენს მოლეკულათა სითბური მოძრაობის ინტენსიურობის რიცხვით საზომს, მისი ერთეულია კელვინი.
- **თერმოდინამიკის I კანონი** - სისტემისათვის მიწოდებული სითბო იხარჯება შინაგანი ენერგიის გაზრდასა და სისტემის მიერ მუშაობის შესრულებაზე.

$$\delta q = dU + \delta A \quad \text{განტ. 14}$$

სადაც, q არის სისტემის მიერ გარემოდან მიღებული სითბო

A - სისტემის მიერ შესრულებული მუშაობა

$$A = A_{\text{გაფ.}} + A^* \quad \text{განტ. 15}$$

A^* - სასარგებლო მუშაობა

$$\delta A_{\text{გაფ.}} = PdV \quad \text{განტ. 16}$$

როდესაც სისტემა არ ასრულებს სასარგებლო მუშაობას, მაშინ

$$\delta A^* = 0 \quad \text{განტ. 17}$$

და შესაბამისად:

$$\delta q = dU + \delta A_{\text{გაფ.}} = dU + PdV \quad \text{განტ. 18}$$

იზობარულ პროცესებში. ანუ როცა $P = \text{const}$, მაშინ

$$\delta q = dU + d(PdV) = d(U + PV) \quad \text{განტ. 19}$$

სიდიდე $U + P * V$ -ს ეწოდება **ენტალპია** და აღინიშნება H სიმბოლოთი, SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული.

ენტროპია S - სისტემის მოუწესრიგებლობის გარკვეული საზომია, რომელიც შექცევადი პროცესების დროს უტოლდება დაყვანილ სითბოთა ჯამს.

$$dS = \left(\frac{\delta q}{T} \right)_{\text{შექც.}} \quad \text{განტ. 20}$$

SI სისტემაში მისი ერთეულია ჯოული/გრადუსი. თუ განიხილება ერთი ინდივიდუალური ნივთიერება, მაშინ ენტროპიას ხშირად ანგარიშობენ 1 მოლის მიმართ და მისი ერთეული იქნება ჯოული/(მოლი·გრადუსი). იზოლირებულ სისტემაში თავისთავად შეიძლება მიმდინარეობდეს მხოლოდ ისეთი პროცესები, რომლებიც იწვევენ ენტროპიისა და, შესაბამისად, მოუწესრიგებლობის ზრდას.

გიბსის ფუნქცია - $H-T*S$ წარმოადგენს სისტემის მდგომარეობის ფუნქციას და აღინიშნება G სიმბოლოთი, მისი ერთეულია ჯოული:

$$G=U-PV-TS=H-TS \quad \text{განტ. 21}$$

ანუ

$$H=G+TS \quad \text{განტ. 22}$$

იზოთერმულ-იზობარულ პირობებში შექცევადი პროცესის შედეგად გიბსის ენერგია მთლიანად გადადის სასარგებლო მუშაობაში. მას უწოდებენ თავისუფალ ენერგიას, TS ნამრავლი კი ახასიათებს სითბოს სახით განხნეულ ენერგიას, რომელიც აღნიშნულ პირობებში მუშაობაში არ გადადის, ანუ ბმულ ენერგიას. როცა სასარგებლო მუშაობა არ სრულდება, პროცესის თავისთავად მიმდინარეობის პირობაა გიბსის თავისუფალი ენერგიის შემცირება.

ქიმიური რეაქციის მიმდინარეობისას სისტემის მდგომარეობის ფუნქციების ცვლილება ხდება. G ფუნქციის სასრული ცვლილება ჩაიწერება:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad \text{განტ. 23}$$

ქიმიური წონასწორობა არის მორეაგირე ნარევის ისეთი მდგომარეობა, როდესაც დროის ერთეულის განმავლობაში პირდაპირი რეაქციის შედეგად წარმოქმნილი პროდუქტის მოლეკულათა რიცხვი უტოლდება საპირისპირო რეაქციის შედეგად ამავე პროდუქტის გარდაქმნილ მოლეკულათა რიცხვს. ხოლო ქრომატოგრაფიაში ჭეშმარიტი წონასწორობა არ გვაქვს, ეს იმიტომ ხდება, რომ მოძრავი ფაზა მუდმივად გადაადგილდება. მიუხედავად ამისა, შედეგების დამუშავება ხდება წონასწორული მოდელის გამოყენებით, ე.წ. ფსევდოწონასწორული მდგომარეობის დაშვებით. ეს იმას ნიშნავს, რომ დროის ერთეულში იმდენი მოლეკულა გადადის მოძრავი ფაზიდან ადსორბენტზე (ადსორბირდება), რამდენიც ადსორბენტიდან ბრუნდება მოძრავ ფაზაში (დესორბირდება).

რეაქციის სტანდარტული იზობარული პოტენციალი ΔG° უტოლდება ΔG -ის, როცა გარდაქმნაში მონაწილე ყველა ნივთიერების პარციალური წნევა რჩება 1 ატმოსფეროს ტოლი.

$$\Delta G = -RT \ln K_P \quad \text{განტ. 24}$$

სადაც, K_P არის რეაქციის წონასწორობის მუდმივა (გამოსახული წონასწორული პარციალური წნევებით).

ვანტ-ჰოფის იზობარის განტოლება მდგომარეობს შემდეგში:

$$\frac{d \ln K_P}{dT} = \frac{\Delta H_0}{RT^2} \quad \text{განტ. 25}$$

2.2.2 ენანტიომერული ნარევების დაყოფის თერმოდინამიკური პარამეტრები

გიბს-ჰელმჰოლცის განტოლების მიხედვით:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ = -RT \ln K \quad \text{განტ. 26}$$

ამასთან, წონასწორობის მუდმივა უკავშირდება ქრომატოგრაფიულ პარამეტრებს, შეკავების ფაქტორსა (k), და სვეტის ფაზურ თანაფარდობას (ϕ), ანუ სვეტში არსებული სტაციონარული ფაზის შეფარდებას სვეტში არსებული მოძრავ ფაზასთან: [15, 16, 17]

$$k = K \phi \quad \text{განტ. 27}$$

ვანტ-ჰოფის განტოლების გამოყენებით შეიძლება აღინეროს შეკავების ფაქტორის ტემპერატურასთან დამოკიდებულება: [15, 16]

$$\ln k = -\frac{\Delta H_0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^\circ}{R} + \ln \phi \quad \text{განტ. 28}$$

თუ ფორმულის მიხედვით ავაგებთ $\ln k$ -ს $1/T$ -სთან დამოკიდებულების გრაფიკს, მაშინ სტანდარტული მოლური ადსორბციის ენთალპიის ცვლილება გამოითვლება წრფის დახრის კუთხის მიხედვით, ხოლო მოლური ადსორბციის ენტროპიის ცვლილება - ორდინატთან გადაკვეთის მიხედვით.

ენანტიომერების დაყოფისას ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება ჩაიწერება, როგორც [15, 18, 19]

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = \Delta_{S,R}\Delta H^0 - T\Delta_{S,R}\Delta S^0 = -RT \ln \frac{K_S}{K_R} \quad \text{განტ. 29}$$

ფორმულაში ინდექსები S და R შესაბამისად გამოხატავს მეტად და ნაკლებად შეკავებულ ენანტიომერს.

Δ სიდიდეზე დაბალ ტემპერატურაზე მეტ გავლენას ახდენს ენთალპიის ცვლილება, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე - ენტროპიის ცვლილება.

ტემპერატურის ზრდისას ნელ-ნელა იზრდება ენტროპიული წილი და რაღაც ტემპერატურაზე, რომელსაც იზოენანტიოსელექტიურ ტემპერატურას უწოდებენ (*Tiso*), ენთალპიური ნაწილი და ენტროპიული ნაწილი ერთმანეთს გაუტოლდება:

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = T\Delta_{S,R}\Delta S^0 \quad \text{განტ. 30}$$

ამ დროს ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება იქნება ნოლი

$$\Delta_{S,R}\Delta G^0 = 0 \quad \text{განტ. 31}$$

და ენანტიომერების დაყოფა არ მოხდება. *Tiso*-ზე მაღლა ტემპერატურის მატებით ენანტიომერების ელუირების რიგი იცვლება. [15]

დაყოფის ფაქტორის α-ს მნიშვნელობის გათვალისწინებით ($\alpha = k_s/k_r$), შეიძლება ჩაიწეროს დაყოფის ფაქტორის ლოგარიტმის დამოკიდებულება აბსოლიტური ტემპერატურის შერბრუნებულ სიდიდეზე და აგებული გრაფიკიდან გამოითვალოს ადსორბციის ენთალპიის და ადსორბციის ენტროპიის ცვლილებები: [15, 18, 19]

$$\ln \alpha = -\frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta_{S,R}\Delta S^0}{R} \quad \text{განტ. 32}$$

3. ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 გამოყენებული მოძრავი ფაზები

მოძრავ ფაზად ვიყენებდით ნ-ჰექსანის ნარევეს პოლარულ ორგანულ მოდიფიკატორებთან ერთად. ჩვენ საანალიზოდ გამოვიყენეთ სუსტი მჟავა ბუნების ნაერთები, რომლებიც პოლარულია. როდესაც მოძრავი ფაზა შეიცავს მხოლოდ ალიფატურ ნახშირწყალბადებს, მაშინ პოლარული ნიმუშების მოლეკულების გამოძევება ადსორბენტის აქტიური ადგილებიდან რთულდება და ნივთიერებების ელუირება ძალიან გვიან ხდება. ამიტომ მას დავამატეთ პოლარული მოდიფიკატორები სპირტების სახით: ეთანოლი და იზოპროპანოლი, სხვადასხვა თანაფარდობით. გარდა ამისა გამოვიყენეთ მჟავა დანამატი - ჭიანჭველამჟავა, მოძრავი ფაზის მთელი მოცულობის 0.1%-ის ოდენობით. საერთოდ, მჟავა ან ფუძე ბუნების ნივთიერებების დამატება მოძრავ ფაზაში ფართოდ გავრცელებული ხერხია და მიიჩნევა, რომ ისინი აუმჯობესებენ დაყოფას, შესაბამისად, მჟავა ბუნებისა და ფუძე ბუნების ნაერთებისთვის.

მოძრავი ფაზის თანაფარდობები:

- | | |
|----------------------------|---------------------------|
| ○ HEX/IPA 80/20% + 0.1% FA | HEX/EtOH 80/20% + 0.1% FA |
| ○ HEX/IPA 85/15% + 0.1%FA | HEX/EtOH 85/15% + 0.1% FA |
| ○ HEX/IPA 90/10% + 0.1%FA | HEX/EtOH 95/5% + 0.1% FA |
| ○ HEX/IPA 95/5% + 0.1%FA | HEX/EtOH 98/2% + 0.1% FA |
| ○ HEX/IPA 97/3% + 0.1%FA | HEX/EtOH 99/1% + 0.1% FA |
| ○ HEX/IPA 98/2% + 0.1%FA | |

3.2. გამოყენებული ხელსაწყო

ექსპერიმენტში გამოყენებული იყო Agilent 1200 სერიის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი. მისი ძირითადი ნაწილებია:

1. ტუმბო
2. ინჟექტორი
3. თერმოსტატი
4. ულტრაიისფერი დეტექტორი
5. კომპიუტერი, რომელშიც სპეციალური პროგრამის დახმარებით შესაძლებელია ხელსაწყოს მართვა და შედეგების დამუშავება



სურათი 3. Agilent 1200 სერიის ქრომატოგრაფი

ხელსაწყო აღჭურვილია Quaternary 0491-0131 ტუმბოთი, რომელიც იძლევა ნაკადის სიჩქარის 5 მლ/წმ-დე და წნევის 400 ბარ-მდე ცვლილების შესაძლებლობას. ინჟექტორში თავსდება ვიალების ორი თარო, 96 ვიალით; ინჟექტირების მაქსიმალური მოცულობა 100 მკლ-ია. სვეტი თავსდება თერმოსტატში, აღნიშნულ ხელსაწყოზე თერმოსტატი მუშაობს -5°C -დან 100°C -მდე. რაც შეეხება დეტექტორს, მისი დიაპაზონი 190-600 ნმ-ია. კომპიუტერული სისტემის მეშვეობით, Agilent ChemStation for LC & LC/MS Systems პროგრამის დახმარებით ხდება ხელსაწყოს მართვა და შედეგების დამუშავება.

3.3. ანალიზის პირობები

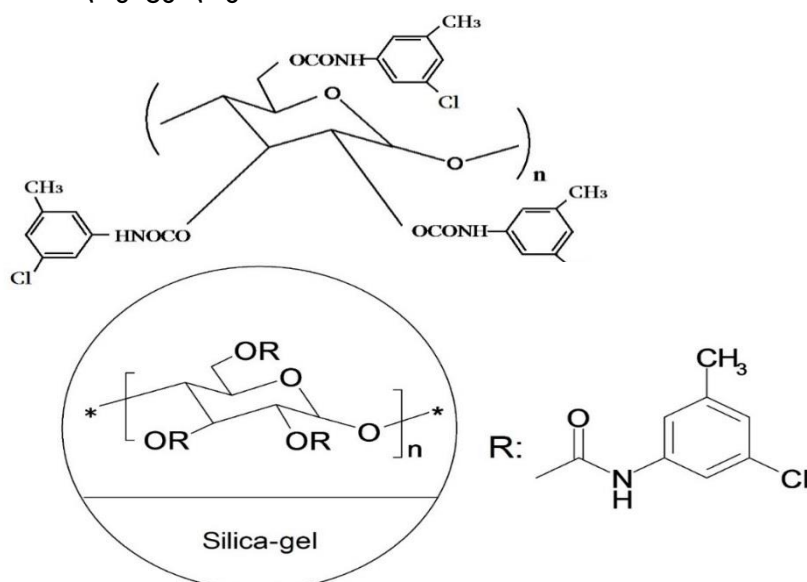
- ტემპერატურა: 5-75 °C, ბიჯით - 5°C და 75 °C-ის შემდეგ ტემპერატურის დაღმავალი მიმართულებით ისევ 5°C -მდე.
- ნაკადის სიჩქარე: სკრინინგის შემთხვევაში 1 მლ/წთ, ხოლო ტემპერატურული კვლევის დროს, გამხსნელის ხანგრძლივი დროით არათერმოსტატირებულ უბანში ყოფნის თავიდან აცილების მიზნით - 2 მლ/წთ.
- დეტექტორის ტალღის სიგრძე: 220 ნმ (HEX/IPA/FA 85/15/0.1% ჩატარებულია 256 ნმ-ზე)

3.4 გამოყენებული ქირალური სტაციონალური ფაზები

- iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6
- Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6
- Chiralpak IG

ამილოზა ტრის-(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)

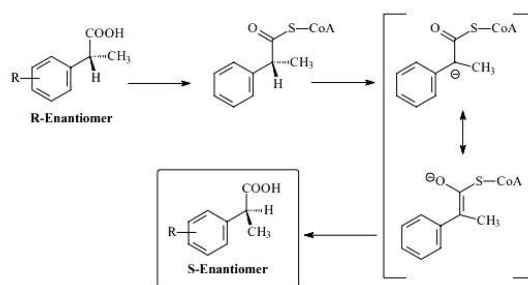
მოცემული სვეტების ქიმიური შედგენილობა ერთი და იგივეა (ამილოზა ტრის-(3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)), განსხვავება მათი მომზადების ტექნოლოგიაშია. Chiralpak IG არის კოვალენტურად იმობილიზებული სვეტი, თუმცა მისი მომზადების ტექნოლოგია ჩვენთვის უცნობია, ახალი იმობილიზებული სვეტი კი ულტრაიისფერი სხივებით არის იმობილიზებული, რაც შეეხება დაფენილ სვეტს, ამ შემთხვევაში პოლისაქარიდული მასალა დაფენილია სილიკაგელზე.



3.5. საანალიზო ნივთიერებები

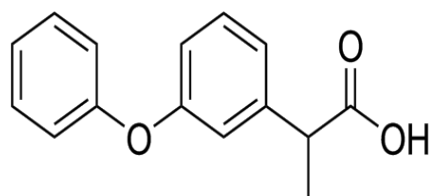
ჩვენს მიერ გამოყენებული ნივთიერებები არის არილპროპიონის მჟავასა და ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები, ასევე კუმარინები. ეს უკანასკნელნი ამცირებს სისხლის შედედებას და ხსნის სპაზმს. ბარბიტურის მჟავას ნაწარმები ცენტრალური ნერვული სისტემის დამორგუნველი სამკურნალო ნივთიერებათა ჯგუფია, ძილის მომგვრელი, კრუნჩხვების საწინააღმდეგო და ნარკოტიკული მოქმედების პრეპარატებია. რაც შეეხება არილპროპიონის მჟავას ნაწარმებს, ამ ჯგუფის რამდენიმე ნივთიერება გამოიყენება როგორც არასტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო საშუალება, მათ „პროფენებსაც“ უწოდებენ (იბუპროფენიდან გამომდინარე). იყენებენ, როგორც ტკივილგამაყუჩებელს, ასევე შეშუპების, ართრიტისგან გამომწვეული ქსოვილების დაზიანების სამკურნალოდ. ანალგეზიური და ანთების საწინააღმდეგო მოქმედება განაპირობებს მათ სიცხის დამწვე მოქმედებასაც. [20]

α -მდგომარეობაში მეთილის ჯგუფის შეყვანა აძლიერებს მათ პრეპარატულ აქტიურობას და ამცირებს ტოქსიკურობას. სამკურნალო პროფენების უმრავლესობა რაცემატების სახით გამოიყენება, გარდა ნაპროქსენისა. ორგანიზმში ისინი გარდაქმნას ახდენენ არააქტიური R-ფორმიდან მეტაბოლიტურად აქტიურ S-ენანტიომერში. რაც შეეხება ფარმაკოკინეტიკას, პლაზმაში მაქსიმალური მნიშვნელობა მიიღწევა 1-2 საათში (ნაპროქსენისა და კეტოპროფენის შემთხვევაში უფრო გვიან), ხოლო ნახევრად დაშლის პერიოდი 4 საათზე ნაკლები აქვთ. [20]

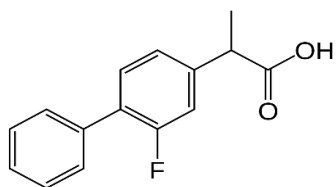


ჩვენ სულ გავანალიზეთ 28 ნივთიერება, რომელთაგანაც დეტალური კვლევა გავაგრძელებთ სამ მათგანზე:

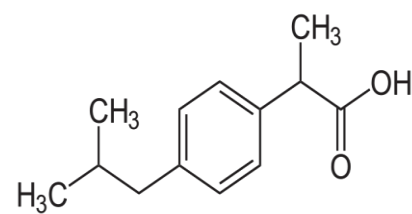
1. კეტოპროფენი
2. ფლურბიპროფენი
3. იბუპროფენი



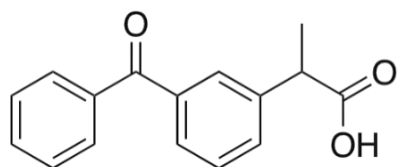
Fenopropfen



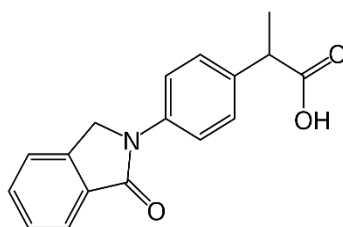
Flurbiprofen



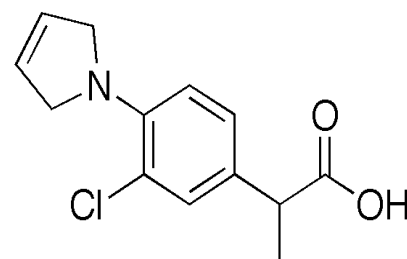
Ibuprofen



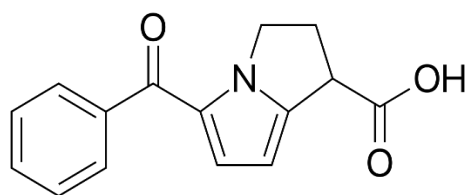
Ketoprofen



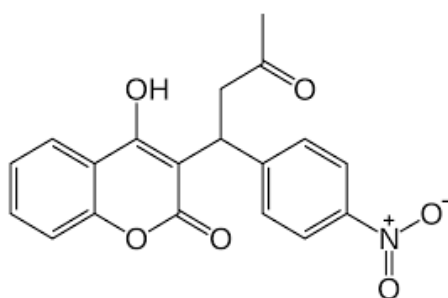
Indoprofen



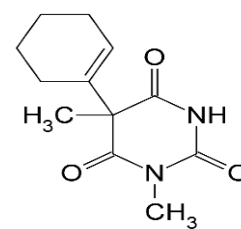
Pirprofen



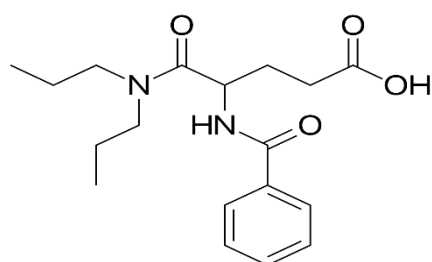
Ketorolac



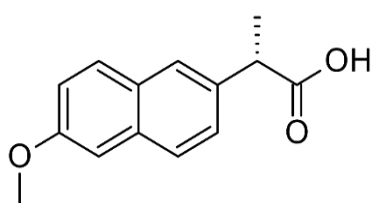
Acenocoumarol



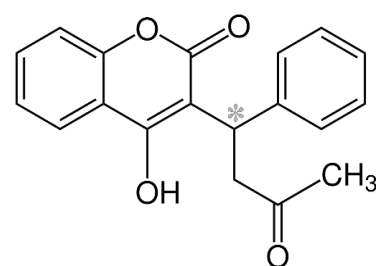
Hexobarbital



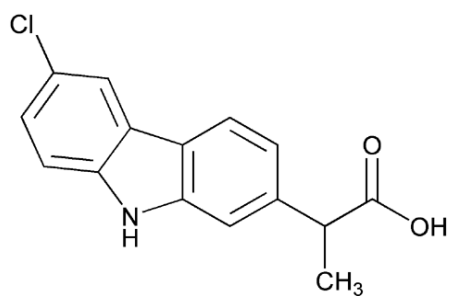
Proglumide



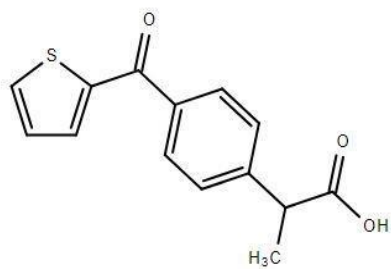
Naproxen



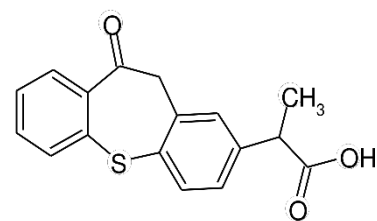
Warfarin



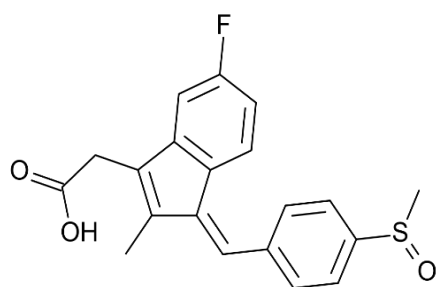
Carprofen



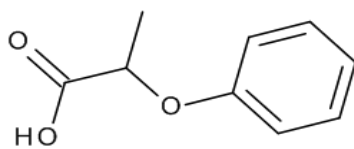
Surprofen



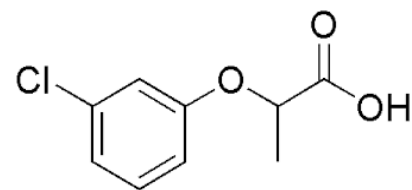
Zaltoprofen



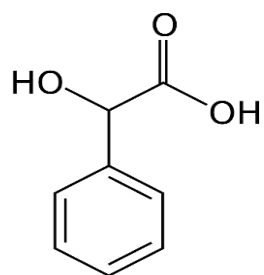
Sulindac



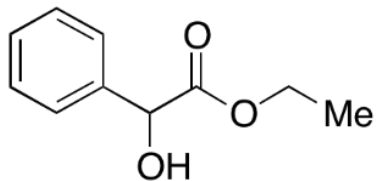
2-Phenoxypropionic acid



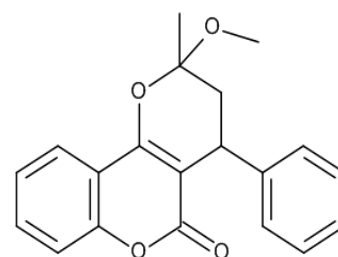
2-(3-Chlorophenoxy)-propionic acid



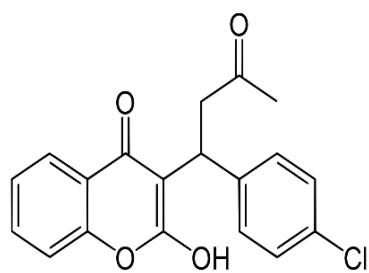
Mandelic acid



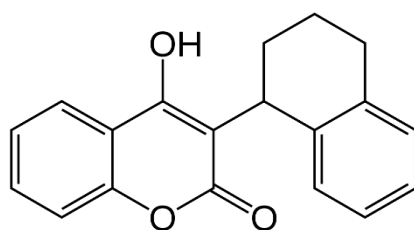
Mandelic acid ethylester



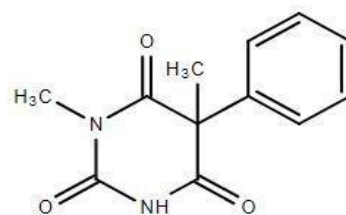
Pyranocoumarin



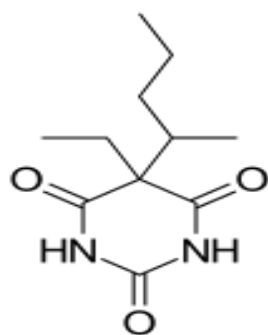
Coumachlor



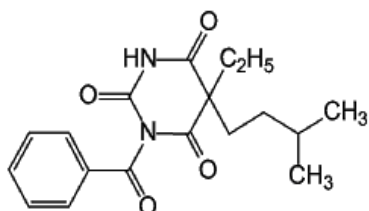
Coumatetralyl



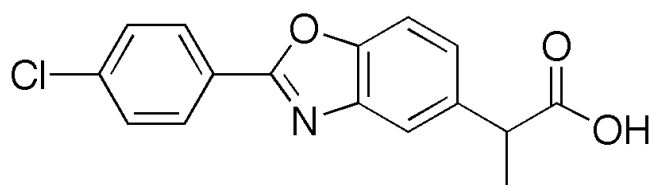
Halonal



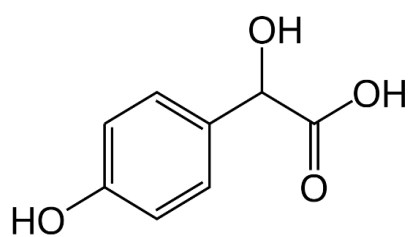
Nembutal



Benzobamil



Benoxaprofen



Hydroxylmandel acid

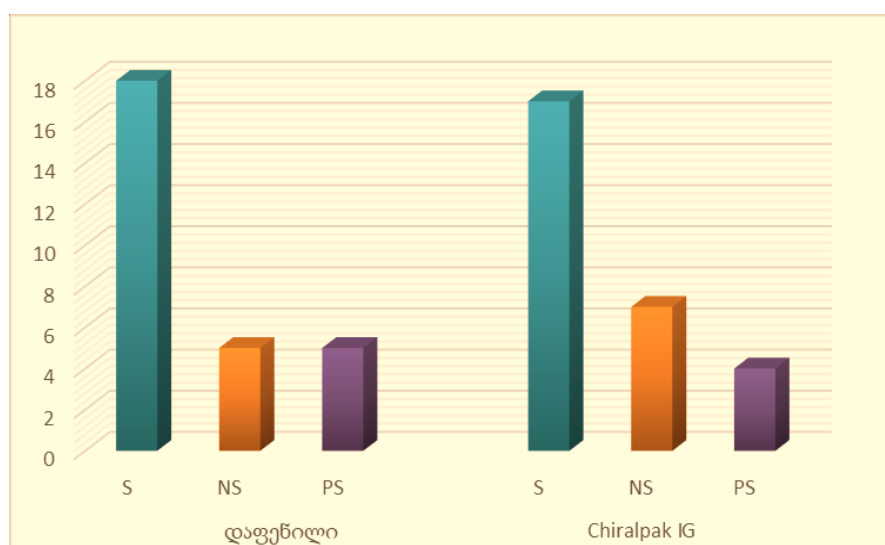
4. შედეგები და განსჯა

4.1 სკრინინგი

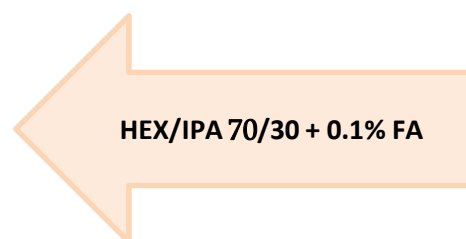
ტემპერატურა 20° C

ელუენტის ნაკადის სიჩქარე 1 მლ/წთ.

ტემპერატურული კვლევების დაწყებამდე ჩატარდა ნივთიერებათა სკრინინგი. თავდაპირველად მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ HEX/IPA 70/30 + 0.1% FA და ანალიზი ჩავატარეთ ორ სვეტზე Chiralpak IG-სა და მის დაფენილ ანალოგზე. ამ პირობებში ნივთიერებათა გარკვეული ნაწილი არ დაიყო, ან ნაწილობრივ დაიყო, სწორედ ამიტომ პოლარული ორგანული კომპონენტის წილი შევამცირეთ 10%-მდე (HEX/IPA 90/10+0.1%FA) და გავიმეორეთ ანალიზი, ამ ფაქტმა ზოგ შემთხვევაში დაყოფის გაუმჯობესება გამოიწვია, ზოგჯერ გავლენა ვერ მოახდინა, რამდენიმე შემთხვევაში საპირისპირო სურათიც დაფიქსირდა. აგრეთვე აღნიშნულ ექსპერიმენტში გამოვიყენეთ მესამე ახალი იმობილიზებული სვეტი, მიუხედავად ერთანირი შედეგურობისა, სვეტებს შორის განსხვავება ცალსახად აისახა სკრინინგის შედეგებში.

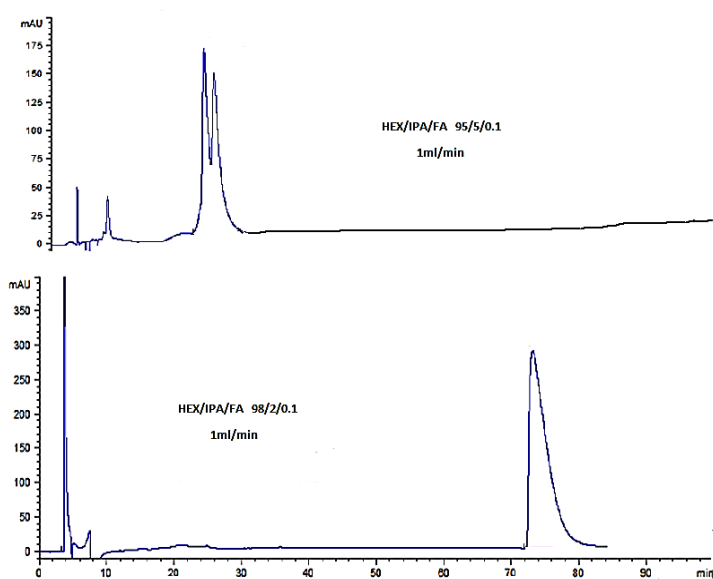


დიაგრამა 1.



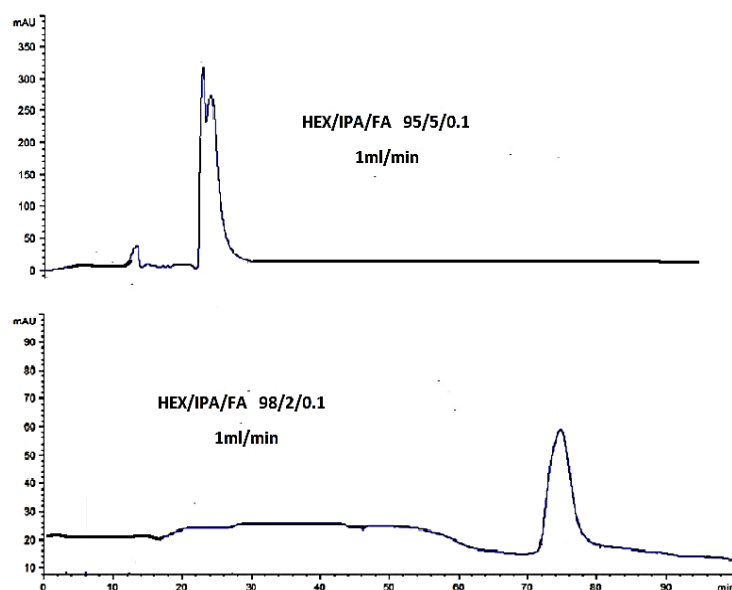
პოლარული ორგანული გამხსნელის წილის შემცირებამ 10%-მდე ზოგიერთი ნივთიერებისთვის დაყოფის გაუმჯობესება გამოიწვია (მაგ: Surprofen, Zaltoprofen) გარდა ამისა, 2-Phenoxypropionic acid არ იყოფოდა არც ერთ სვეტზე. გამხსნელის ცვლილებით იგი დაიყო Chiralpak IG-სა და ახალ იმობილიზებულ სვეტზე, ხოლო დაფენილზე კვლავ არ დაიყო. (2-(3-Chlorphenoxy)-propionic acid-ის შემთხვევაში დაყოფას ადგილი აქვს ახალ იმობილიზებულ სვეტზე, თუმცა ნივთიერება არ დაიყო Chiralpak IG-ზე. ზოგიერთი ნივთიერებისთვის იზოპროპანოლის წილი 2%-მდე შევამცირეთ და ანალიზი ამ პირობებში გავიმეორეთ. ამ შემთხვევაში ნუშის მუჟავისა და ნუშის მუჟავს ეთილის ესტერისთვის ახალ იმობილიზებულ სვეტზე დაყოფა პირიქით გაუარესდა.

ნახაზი 1



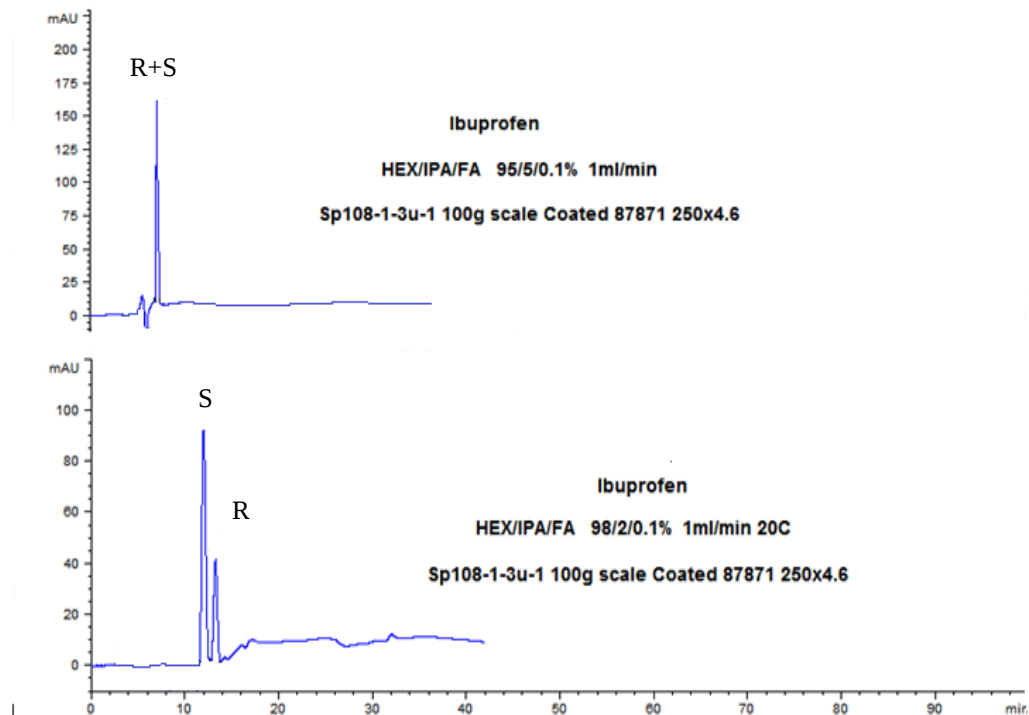
Mandelic acid
iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

ნახაზი 2



Mandelic acid ethylester
iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

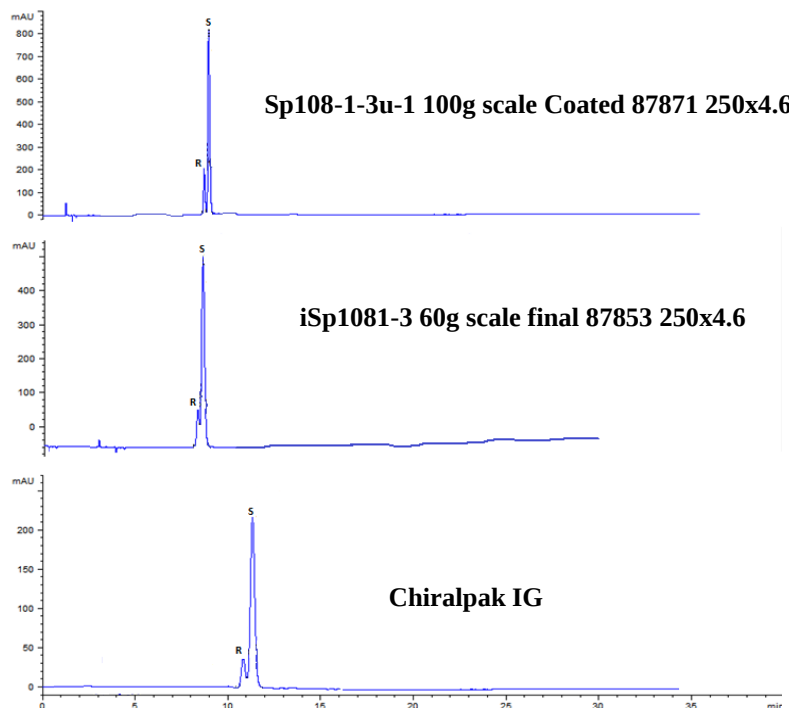
საინტერესო არის იბუპროფენის შემთხვევა, ნივთიერება არ დაიყო სკრინინგში გამოყენებულ არც ერთ მოძრავ ფაზაში, თუმცა როდესაც მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ **HEX/IPA 98/2 + 0.1% FA** დაფენილ სვეტზე დაყოფას ჰქონდა ადგილი:



ნახაზი 3

რაც შეეხება ნაპროქსენის შემთხვევას დაფენილ სვეტზე, ნივთიერება დაიყო სკრინინგში გამოყენებულ ყველა მოძრავ ფაზაში, გარდა ერთი შემთხვევისა, როდესაც მოძრავი ფაზა იყო **HEX/IPA 95/5 + 0.1% FA** აღნიშნულ სვეტზე დაყოფა გაქრა, Chiralpak IG-ის სვეტის შემთხვევაში ნაწილობრივ დაყოფას ჰქონდა ადგილი. ახალი იმობილიზებული სვეტის გამოყენებისას კი, ნივთიერება დაიყო ყველა მოძრავ ფაზაში და ელუენტში პოლარული ორგანული კომპონენტის წილის შემცირებამ დაყოფის გაუმჯობესება გამოიწვია.

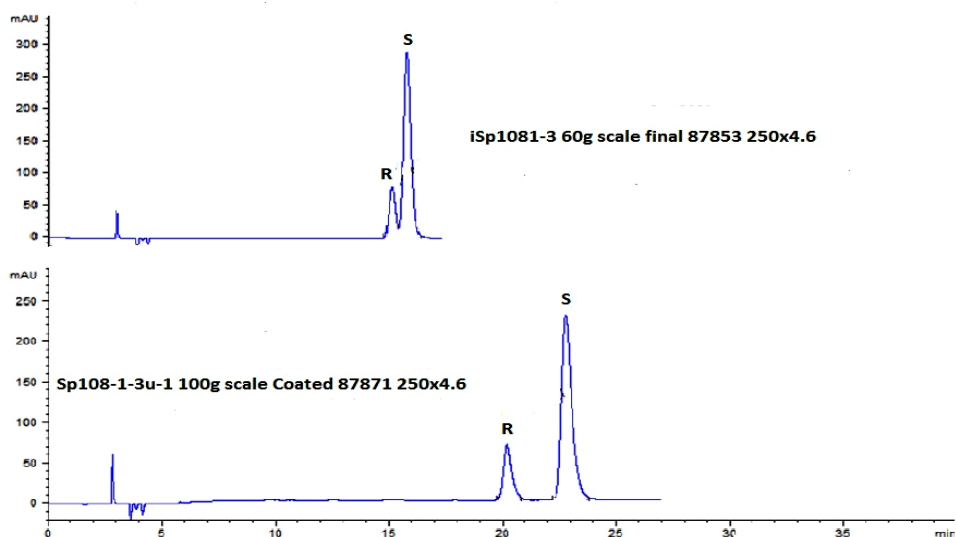
ნახაზი 4



Naproxen
20C
HEX/IPA/FA 90/10/0.1 % 1ml/min

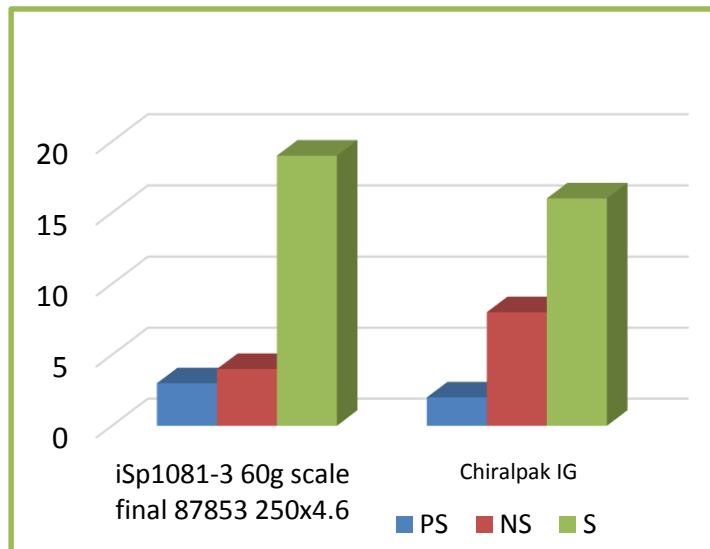
კეტოპროფენის შემთხვევაში ერთი და იგივე პირობებში ახალი იმობილიზებული სვეტიდან დაფენილ სვეტზე გადასვლამ დაყოფის გაუმჯობესება გამოიწვია:

ნახაზი 5

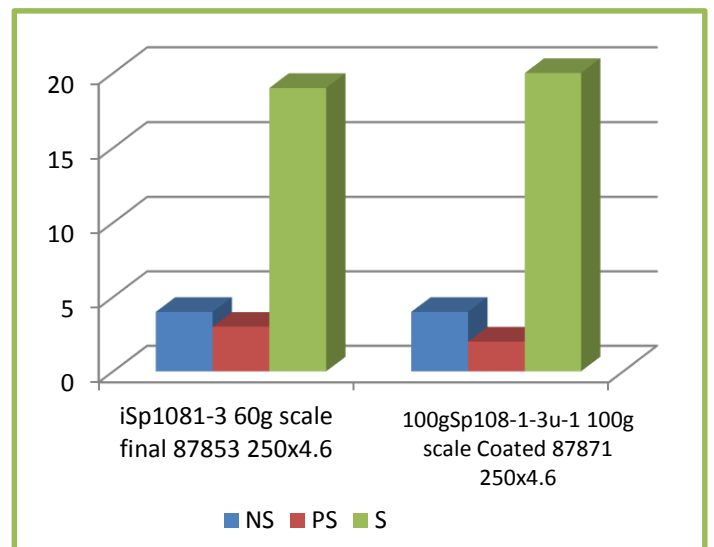


Ketoprofen
20C
HEX/IPA/FA 90/10/0.1% 1ml/min

დიაგრამა 2.



დიაგრამა 3.



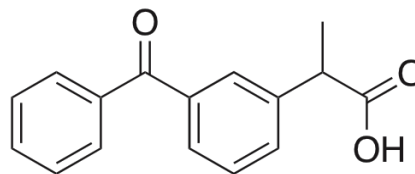
HEX/IPA 90/10 + 0.1% FA

სახელწოდება	HEX/IPA/FA 70/30/0.1 1ml/min	HEX/IPA/FA 90/10/0.1 1ml/min			HEX/IPA/FA 95/5/0.1 1ml/min	HEX/IPA/FA 98/2/0.1 1ml/min	
	Chiralpak IG	iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6	Sp108-1-3u- 1 100g scale Coated 87871 250x4.6	Chiralpak IG	iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6	iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6	Sp108-1-3 1 100g sca Coated 87871 250x4.6
▪ Fenoprofen	S	S	S				
▪ Flurbiprofen	S	S	S				
▪ Ibuprofen	NS	NS	NS		NS	NS	S
▪ Ketoprofen	PS	PS	S				
▪ Pirprofen	S	S	S				
▪ Ketorolac	S	S	S				
▪ Acenocoumarin	NS	S	S				
▪ Hexobarbital	S	S	S				
▪ Proglumide	S	S	S				
▪ Naproxen	PS	PS	S	PS	PS	S	S
▪ Warfarin	S	S	S				
▪ Carprofen	S	S	S				
▪ Surprofen	S	S	S	S			
▪ Zaltoprofen	PS	S	S	S			
▪ 2-Phenoxypropionic acid	NS	S	S	PS			
▪ 2-(3-Chlorphenoxy)- propionic acid	NS	S	S	NS			
▪ Mandelic acid	S	NS	NS	S	PS	NS	NS
▪ Mandelic acid ethilester	S	PS	PS	S	PS	NS	NS
▪ Pyranocoumarin	S	S	S				
▪ Coumachlor	S	S	S				
▪ Coumatetralyl	S	S	S				
▪ Halonal	S	S	NS		S	S	NS
▪ Nembutal	NS	NS	S	NS			
▪ Benzobamil	NS	NS	NS	NS			
▪ Benoxaprofen	S	S	S				
▪ Hydroxylmandel acid	NS	S	PS				

4.2. კვლევის ძირითადი შედეგები

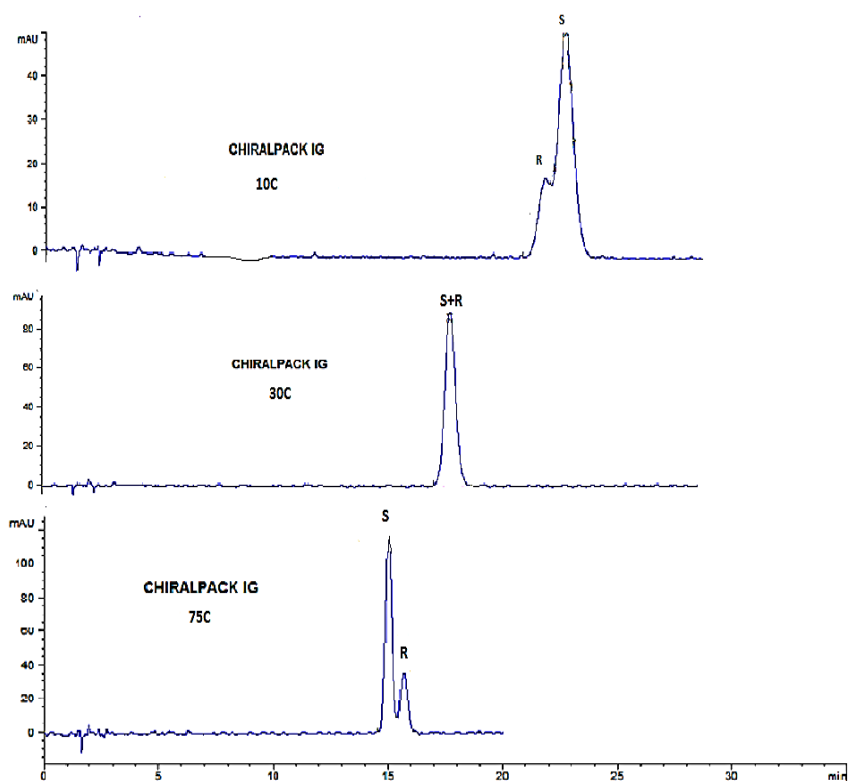
პირველ რიგში უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენი კვლევის უმთავრეს მიზანს სვეტების Chiralpak IG-ის, მისი დაფენილი და იმობილიზებული ანალოგების შედარება წარმოადგენდა. მათი ქიმიური შედგენილობა ერთი და იგივეა ((ამილოზა ტრის(3-ქლორო-5-მეთილფენილკარბამატი))), განსხვავება მათი დამზადების ტექნოლოგიაშია. აღსანიშნავია, რომ დაფენის პროცესი შედარებით მარტივია და არ საჭიროებს ქირალური სელექტორის, ან სარჩულის ზედაპირის წინასწარ აქტივაციას, ასევე ადვილია ქირალური სელექტორის შემცველობის კონტროლი და პოლისაქარიდის ნაწარმები ინარჩუნებენ მოქნილობას. თუმცა ამ მეთოდით მომზადებული ქირალური სტაციონალური ფაზების მთავარი ნაკლი შეზღუდული სტაბილურობაა გამხსნელის მიმართ.

4.2.1 კეტოპროფენი



კეტოპროფენის არარაცემული ნიმუში დავამზადეთ ენანტიომერების შერევით, S-ენანტიომერის სიჭარბით. ნივთიერება დაიყო სამივე სვეტზე, გამხსნელთა ყველა შესწავლილი თანაფარდობის შემთხვევაში, თუმცა სხვადასხვა ტემპერატურაზე.

საინტერესო შემთხვევა არის ენანტიომერების ელუირების რიგის ცვლილება Chiralpak IG-ზე ნ-ჰექსანისა და იზოპროპანოლის ნარევი, როდესაც პოლარული ორგანული კომპონენტის წილი 5 % იყო. 10°C -ზე ნივთიერება დაიყო, პირველი სვეტს R ენანტიომერი ტოვებდა, ხოლო შემდეგ S, ტემპერატურის მომატებით, კერძოდ 30°C -ზე დაყოფა გაქრა და პიკების თანხვედრას აქვს ადგილი, 75°C -ზე კი ელუირების რიგი შეიცვალა და უფრო მეტად შეკავდა R ენანტიომერი.



ნახაზი 6

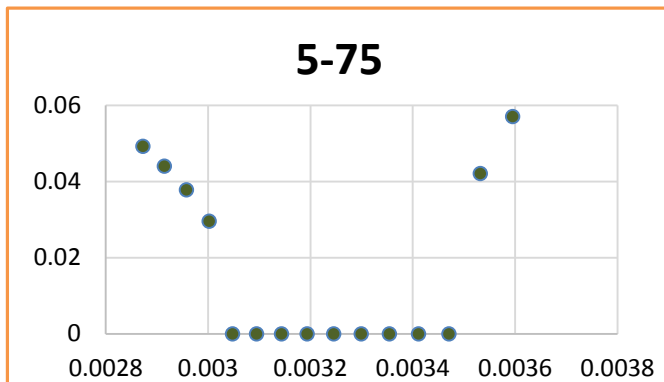
მოცემულ შემთხვევაში თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა მოხდება შემდეგნაირად:

- ვაგებთ დაყოფის ფაქტორის ლოგარითმის დამოკიდებულების გრაფიკს აბსოლუტური ტემპერატურის შეზღუდულ სიდიდესთან;
- ვარჩევთ გრაფიკში წრფივ მონაკვეთს;
- ვითვლით თერმოდინამიკურ პარამეტრებს.

ხოლო როდესაც ხდება კოელუირება, მაშინ საჭიროა:

- გავიგოთ როდის ემთხვევა „ენტროპიული წილი“ „ენტალპიურ წილს“ და შესაბამისად შევარჩიოთ კოელუირების ტემპერატურებიდან რეალურად პიკების ერთდროულად გამოსვლის ტემპერატურასთან ყველაზე ახლოს მყოფი წერტილი;
- შემდგომ გრაფიკში ჩავსვათ შესაბამისი წერტილს და გადავითვლით პარამეტრებს კიდევ ერთხელ.

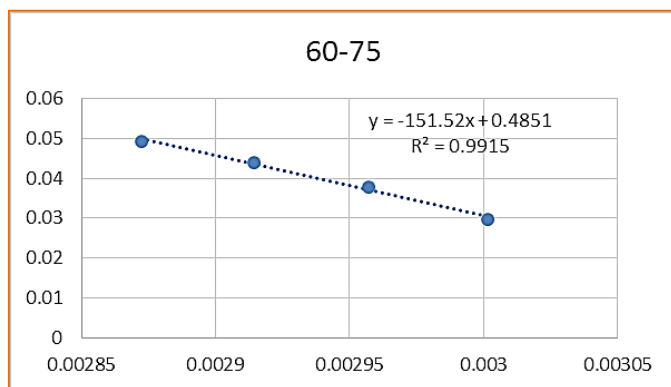
- გრაფიკის აგება:



გრაფიკი 1

Chiralpak IG
HEX/IPA/FA 95/5+0.1%
5-75° C

- წრფივი მონაკვეთის არჩევა:



გრაფიკი 2

- თერმოდინამიკური პარამეტრების დათვლა:

$$\ln \alpha = -\frac{\Delta_{S,R} \Delta H^0}{R} \cdot \frac{1}{T} + \frac{\Delta_{S,R} \Delta S^0}{R}$$

$$y = -151.52x + 0.4851$$

წრფის განტოლების თანახმად:

$$y=kx+l$$

ანუ, $y = \ln \alpha$, $x = \frac{1}{T}$, $k = -\frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{R}$, $l = \frac{\Delta_{S,R}\Delta S^0}{R}$

რადგან

$$R = 8.3144598 \frac{J}{mol \times K}$$

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 = (151.5 \times 8.3144598) \approx 1259.64 J \times mol^{-1}$$

$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 = (0.485 \times 8.3144598) \approx 4.0325 J \times mol^{-1}K^{-1}$$

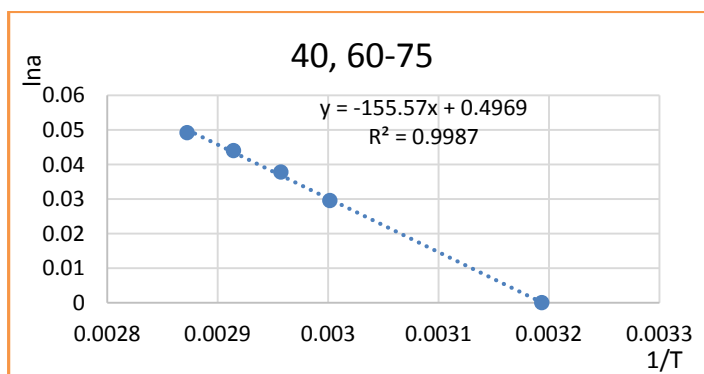
- რეალური პიკების დამთხვევის წერტილთან უახლოესის პოვნა:

$$T_{iso} = \frac{\Delta_{S,R}\Delta H^0}{\Delta_{S,R}\Delta S^0}$$

$$T_{iso} = \frac{1259.64}{4.0325} = 312.37K$$

$$t_{iso} = T_{iso} - 273.15 = 312.37 - 273.15 = 39,22\text{ }^{\circ}C$$

- გრაფიკის აგება 40°C წერტილის გათვალისწინებით:

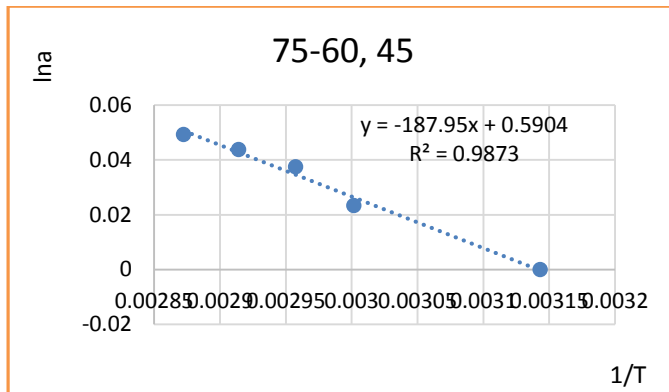


გრაფიკი 3

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 \approx 1292.898 J \times mol^{-1}$$

$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 \approx 4.123972 J \times mol^{-1}K^{-1}$$

ანალოგიურად ვიქცევით ელუირების რიგის ცვლილების შემდეგ:



გრაფიკი 4

მიუხედავად იმისა, რომ იზოენანტიოსელექტიური წერტილი ერთი უნდა იყოს, ხშირად ექსპერიმენტების შედეგების მიხედვით აგებული გრაფიკების საფუძველზე სრულ თანხვედრას ვერ ვიღებთ. ელუირების რიგის ცვლილების შემდეგ ენთალპიისა და ენტროპიის ცვლილებები იქნება:

$$\Delta_{S,R}\Delta H^0 \approx 1562.287 J \times mol^{-1}$$

$$\Delta_{S,R}\Delta S^0 \approx 4.905531 J \times mol^{-1}K^{-1}$$

ენანტიომერების დაყოფა ხდება, როდესაც მათი თავისუფალი ენერგიების სხვაობა უარყოფითია. თავისუფალი ენერგიის უარყოფითი მნიშვნელობა შეიძლება განპირობებული იყოს ენთალპიის შემცირებით და/ან ენტროპიის გაზრდით. მოცემულ ანალიზში თავდაპირველად ენთალპიური წევრი ხელს უწყობს დაყოფას, ხოლო ენტროპიული, პირიქით, უარყოფითად მოქმედებს მასზე, ანუ პროცესს აქვს ენთალპიური კონტროლი. რიგის ცვლილების შემდეგ კი ენტროპიული წევრის მაღალი მნიშვნელობა განაპირობებს $\Delta_{S,R}\Delta G^0$ -ის უარყოფით მნიშვნელობას და პროცესსაც უკვე ენტროპიული კონტროლი აქვს.

ანალოგიურად დავითვალეთ ანალიზის შედეგები სამივე სვეტზე:

t °C	$\Delta s, R\Delta G^0 J \times mol^{-1}$					
	HEX /IPA + FA 95-5-0.1 %	HEX-EtOH+FA 95-5-0.1 %	HEX /IPA + FA 95-5-0.1 %	HEX-EtOH+FA 95-5-0.1 %	HEX /IPA + FA 95-5-0.1 %	HEX-EtOH+FA 95-5-0.1 %
	Chiralpak IG		Sp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6		Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6	
5	-133.25 (H)	19.53	-320.8 (H)	-100.678 (S)	-330.2 (H)	
10	-100.28 (H)	-2.25 (S)	-299.7 (H)	-113.067 (S)	-307.5 (H)	451.3621 (H)
15	-67.32 (H)	-45.82 (S)	-278.6 (H)	-125.455 (S)	-284.8 (H)	401.5585 (H)
20	-34.35 (H)	-67.60 (S)	-257.5 (H)	-137.844 (S)	-262.2 (H)	351.7549 (H)
25	-1.38 (H)	-89.39 (S)	-236.4 (H)	-150.232 (S)	-239.5 (H)	301.9513 (H)
30	31.58 (H)	-111.17 (S)	-215.4 (H)	-162.621 (S)	-216.9 (H)	252.1477 (H)
35	64.54 (H)	-132.95 (S)	-194.3 (H)	-175.009 (S)	-194.2 (H)	202.3441 (H)
40	97.51 (H)	-154.74 (S)	-173.2 (H)	-187.398 (S)	-171.6 (H)	152.5405 (H)
45	130.48 (H)	-176.52 (S)	-152.1 (H)	-199.786 (S)	-148.9 (H)	102.7369 (H)
50	163.44 (H)	-198.31 (S)	-131.1 (H)	-212.175 (S)	-126.2 (H)	52.93333 (H)
55	196.41 (H)	-220.09 (S)	-110.0 (H)	-224.564 (S)	-103.6 (H)	3.129732 (H)
60	229.38 (S)	-241.87 (S)	-88.9 (H)	-236.952 (S)	-80.9 (H)	-46.6739 (S)
65	262.34 (S)	-263.66 (S)	-67.8 (H)	-249.341 (S)	-58.3 (H)	-96.4775 (S)
70	295.31 (S)	-285.44 (S)	-46.8 (H)	-261.729 (S)	-35.6 (H)	-146.281 (S)
75	328.28 (S)		-25.7 (H)	-274.118 (S)	-13.0 (H)	-196.085 (S)

ცხრილი 2

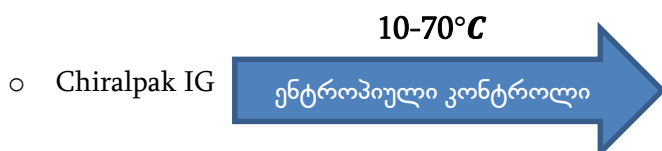
ცხრილი 3

მოძრავი ფაზა	თანაფარდობები	Chiralpak IG		iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6		Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6	
		$\Delta_{S,R}\Delta H^0$ J $\times mol^{-1}$	$\Delta_{S,R}\Delta S^0$ J $\times mol^{-1}K^{-1}$	$\Delta_{S,R}\Delta H^0$ $J \times mol^{-1}$	$\Delta_{S,R}\Delta S^0$ $J \times mol^{-1}K^{-1}$	$\Delta_{S,R}\Delta H^0$ $J \times mol^{-1}$	$\Delta_{S,R}\Delta S^0$ $J \times mol^{-1}K^{-1}$
HEX/IPA+FA	95/5 +0.1%	1292.898	4.123972	-1493.28	-4.21543	-1590.56	-4.53138
HEX/EtOH+FA	95/5 +0.1%	1231.371	4.356777	588.4975	2.4778	588.4975	2.477709

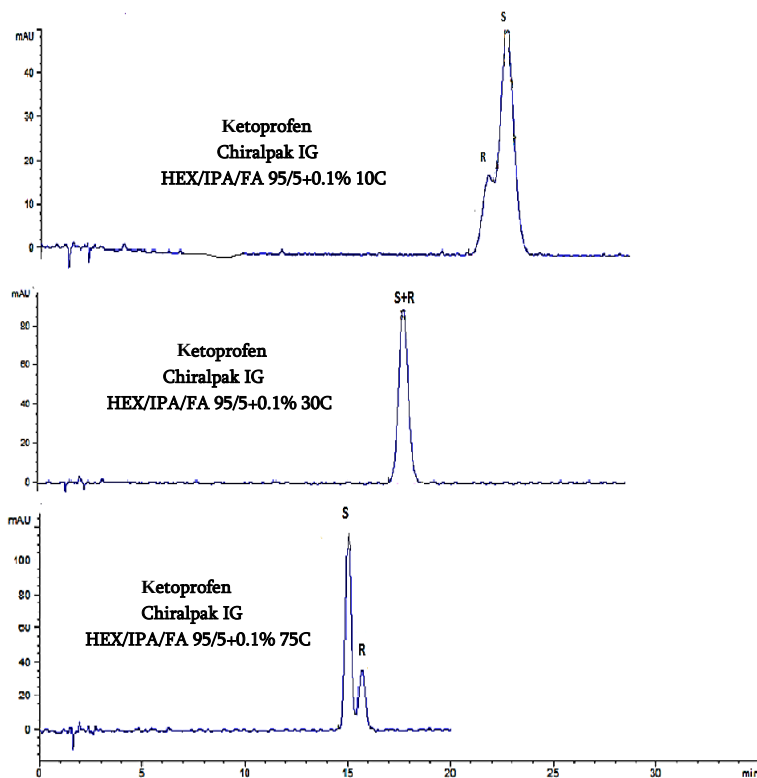
Chiralpak IG-ის სვეტის გამოყენების შემთხვევაში, როდესაც მოძრავი ფაზა HEX/IPA/FA 95/5/0.1 %-ის თანაფარდობით იყო, 5-40°C ტემპერატურის ინტერვალში დაყოფა ენთალპიურად არის მართული, ხოლო ელუირების რიგის ცვლილების შემდეგ, 45-75°C ტემპერატურის ინტერვალში დაყოფას ენტროპიული კონტროლი აქვს.



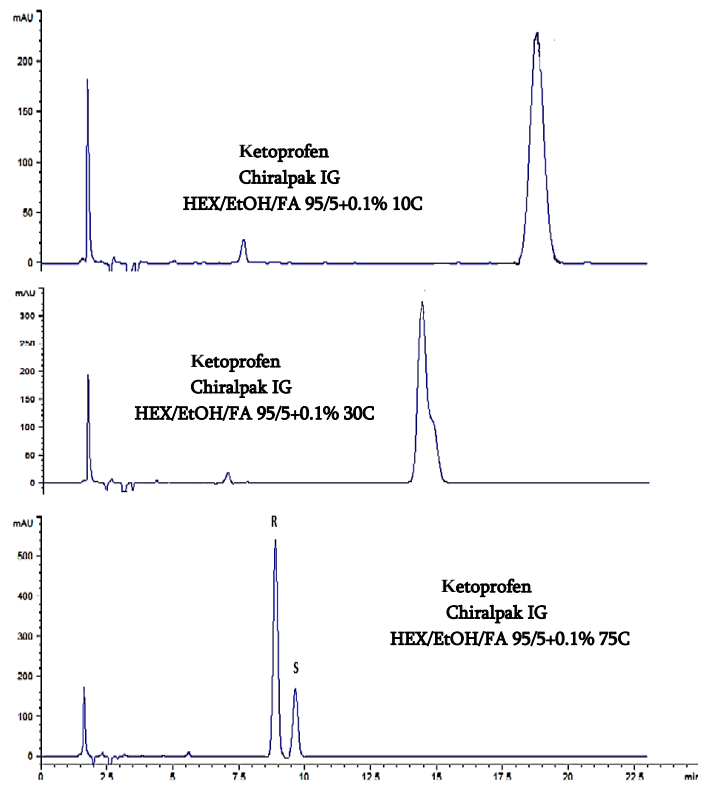
ხოლო მოძრავ ფაზად ნ-ჰექსანისა და ეთანოლის გამოყენებისას, როდესაც ეთანოლის პროცენტული შემცველობა 5% იყო, ზემოთ აღნიშნულ სვეტზე დაყოფა ჩვენ მიერ შესწავლილ ტემპერატურულ დიაპაზონში მხოლოდ ენტროპიულად არის მართული და ელუირების რიგი არ იცვლება.



ნახაზი 7



ნახაზი 8



ახალი იმობილიზებული სვეტის შემთხვევაში როდესაც მოძრავი ფაზა იყო HEX/IPA/FA 95/5/0.1 %-ის თანაფარდობით, დაყოფას მხოლოდ ენთალპიური კონტროლი აქვს, განსხვავებით Chiralpak IG-ისაგან. ამ სვეტზე მოცემულ პირობებში, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, დაბალ ტემპერატურაზე დაყოფა ენთალპიურ ხასიათს ატარებს, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე ენტროპიულად არის მართული.

5-75°C

ენთალპიური კონტროლი

○ iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

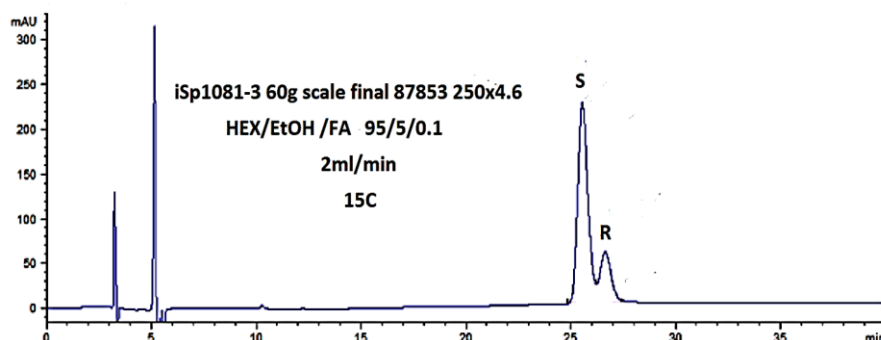
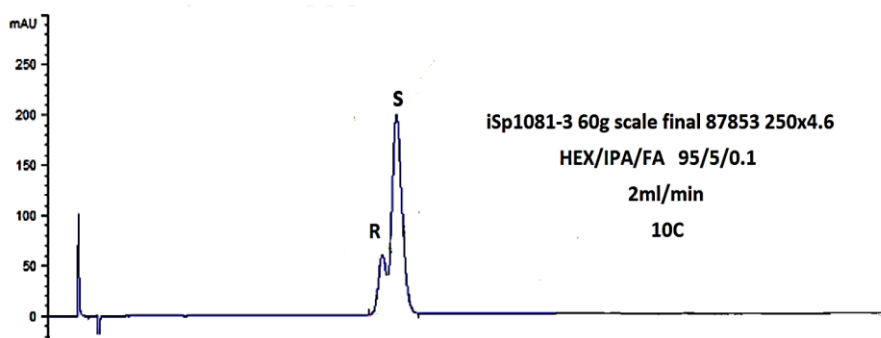
ხოლო მოძრავ ფაზად ნ-ჰექსანისა და ეთანოლის გამოყენების შემთხვევაში HEX/EtOH/FA 95/5/0.1 % ორივე იმობილიზებული სვეტი მსგავსად იქცევა და დაყოფა ენტროპიულად არის მართული.

5-75°C

ენტროპიული კონტროლი

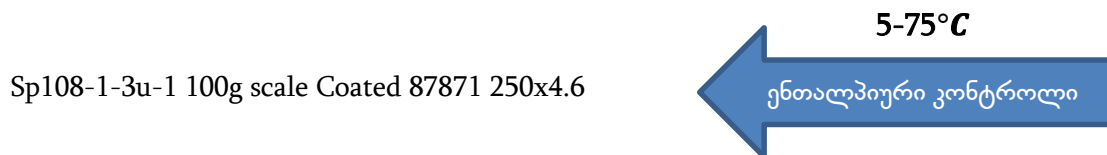
○ iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

შესაბამისად ნ-ჰექსანისა და იზოპროპანოლის ფაზიდან ნ-ჰექსანისა და ეთანოლის ფაზაზე გადასვლის დროს, როდესაც პოლარული ორგანული კომპონენტის წილი თანაბარია (5%), ერთი და იგივე პირობებში, ახალ იმობილიზებულ სვეტზე ელუირების რიგის ცვლილება შეინიშნება, ეს იმიტომ ხდება, რომ იცვლება ენანტიომერების დაყოფის ხასიათი და ენთალპიური კონტროლიდან გადავდივართ ენტროპიულზე.

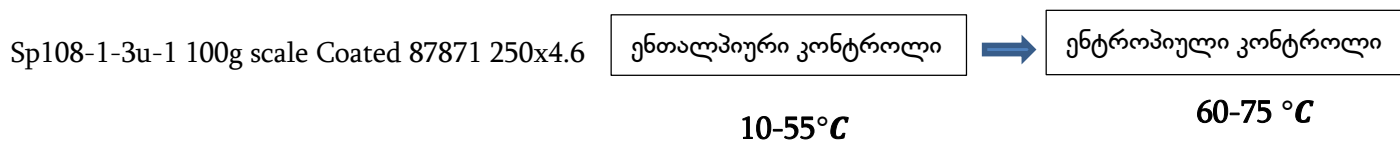


ნახაზი 9

დაფენილ სვეტზე ნ-ჰექსანისა და იზოპროპანოლის ნარევი, როდესაც პოლარული ორგანული კომპონენტის წილი 5% იყო, დაყოფა შესწავლილ ტემპერატურულ დიაპაზონში ენთალპიურად არის მართული.

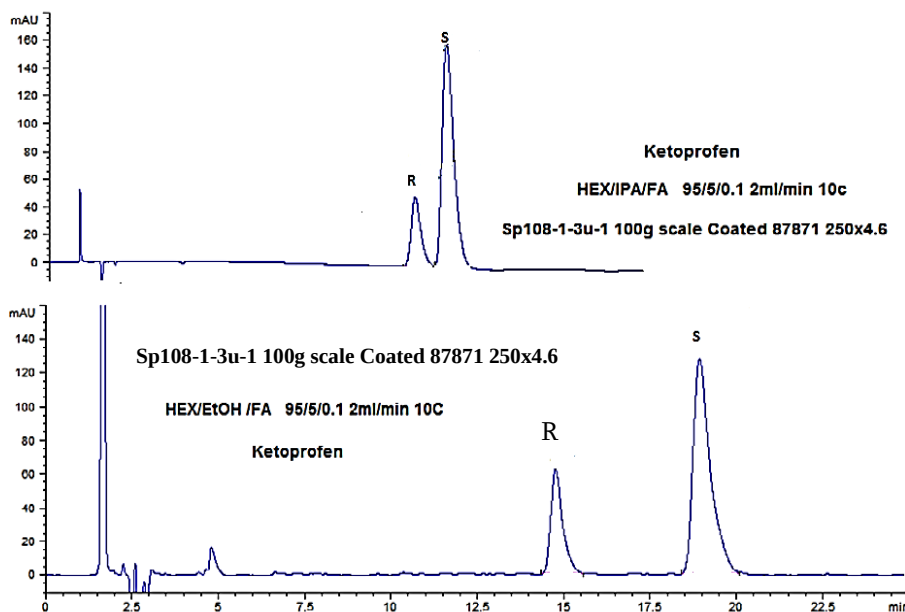


ხოლო როდესაც მოძრავი ფაზაა HEX/EtOH/FA 95/5/0.1 %-ის თანათარდობით, დაყოფა ჯერ ენთალპიურად არის მართული, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე დაყოფას ენტროპიული ხასიათი აქვს.

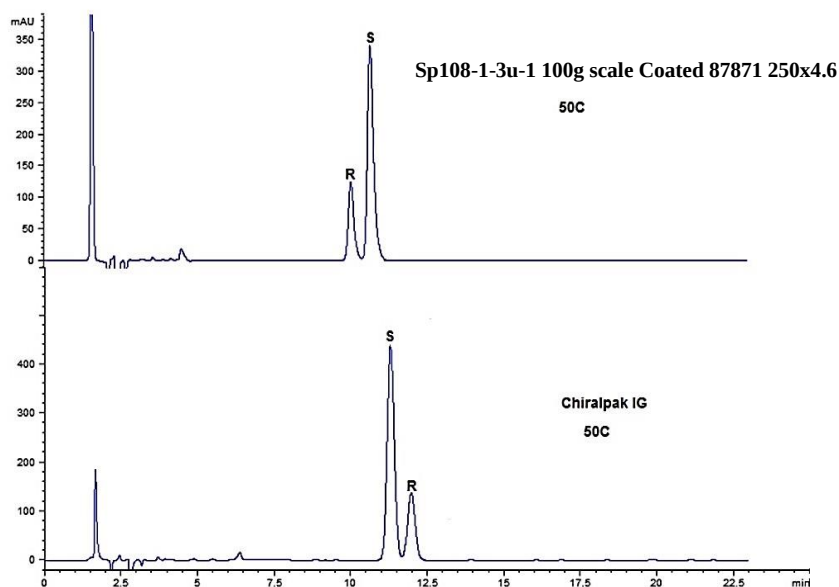


სწორედ ამიტომ 10°C-ზე როგორც ნ-ჰექსანისა და იზოპროპანოლის ნარევი, ასევე ნ-ჰექსანისა და ეთანოლის ნარევი დაყოფას ენთალპიური ხასიათი აქვს. შესაბამისად დაფენილი სვეტის შედეგები მოძრავ ფაზად ნ-ჰექსანი/იზოპროპანოლი/ჭიანჭველა მუავის გამოყენების დროს მსგავსია იმავე სვეტის შედეგების, რომელიც მიიღება ელუენტში პოლარულ ორგანულ გამხსნელად ეთანოლის გამოყენებისას, ორივე შემთხვევაში იზოპროპანოლისა და ეთანოლის ერთნაირი პროცენტული შემცველობისას (5%). ამ შემთხვევაში ერთი და იგივე პირობებში ერთი ფაზიდან მეორე ფაზაზე გადასვლა მხოლოდ და მხოლოდ დაყოფის გაუმჯობესებას განაპირობებს.

ნახაზი 10



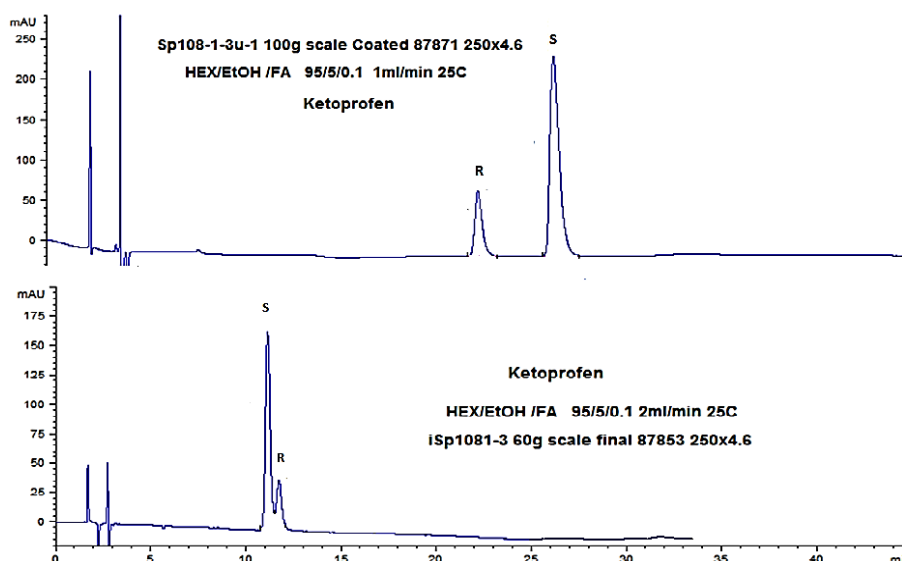
როდესაც მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ ნ-ჰექსანი/ეთანოლი/ჭიანჭველამჟავა 95/5/0.1 %-ის თანაფარდობით 50°C-ზე დაფენილ სვეტზე კეტოპროფენი დაიყო, ჯერ ელუირდება R ენანტიომერი, ხოლო შემდეგ S, ამ შემთხვევაში დაყოფა ენთალპიური კონტროლით მიმდინარეობს, მაშინ როდესაც Chiralpak IG-ზე ამ პირობებში ელუირების რიგი შებრუნებულია და პირველი სვეტს S ენანტიომერი ტოვებს, ეს იმიტომ ხდება რომ აღნიშნულ პირობებში ამ უკანასკნელ სვეტზე დაყოფას ენტროპიული ხასიათი აქვს.



Ketoprofen
HEX/EtOH 95/5 + 0.1% FA

ნახაზი 11

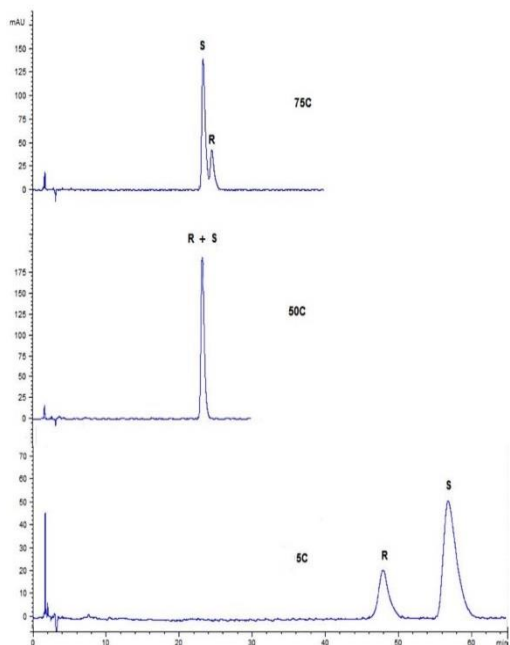
ანალოგიური მდგომარეობაა და ელუირების რიგის ცვლილება შეინიშნება ერთი და იგივე პირობებში (ნ-ჰექსანი/ეთანოლი/ჭიანჭველამუჟა 95/5/0.1% 25°C) დაფენილიდან ახალ იმობილიზებულ სვეტზე გადასვლის დროს. დაფენილ სვეტზე 25°C-ზე დაყოფა ენთალპიურად არის მართული, პირველი სვეტს R ენანტიომერი ტოვებს, ხოლო შემდეგ S ენანტიომერი. ახალ იმობილიზებულ სვეტზე კი იმავე ტემპერატურაზე დაყოფას ენთროპიული კონტროლი აქვს, სწორედ ამიტომ ელუირების რიგი შებრუნებულია და ამ შემთხვევაში პირველი სვეტს S ენანტიომერი ტოვებს.



ნახაზი 12

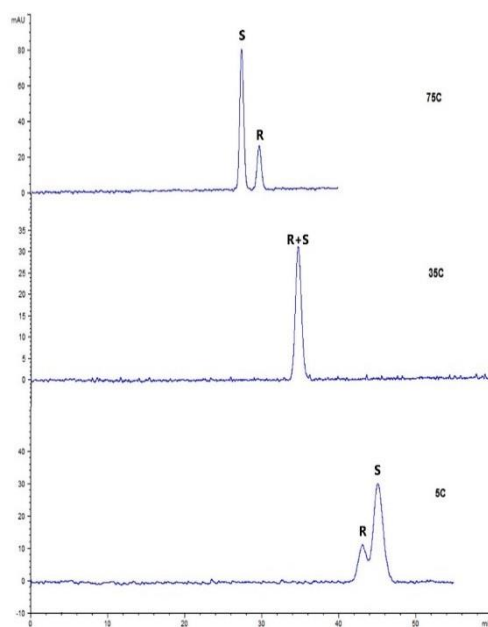
საინტერესო შედეგები მივიღეთ ნ-ჰექსანი/იზოპროპანოლი/ჭიანჭველამჟავა 97/3/0/1
% გამოყენების შემთხვევაში სამივე სვეტზე შეინიშნება ელუირების რიგის ცვლილება
ტემპერატურის ცვლილებასთან ერთად, სამივე მათგანზე დაყოფა დაბალ ტემპერატურაზე
ენტალპიურად არის მართული, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე დაყოფას ენტროპიული
ხასიათი აქვს და შესაბამისად რიგის ცვლილება შეინიშნება:

ნახაზი 13



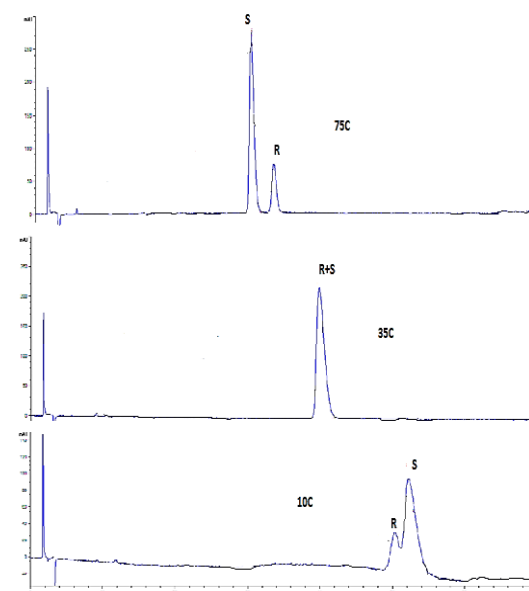
Ketoprofen
Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6
HEX/IPA 97/3 + 0.1% FA
2ml/min

ნახაზი 14



Ketoprofen
Chiralpak IG 5u, 250x4.6mm
HEX/IPA 97/3 + 0.1% FA
2ml/min

ნახაზი 15

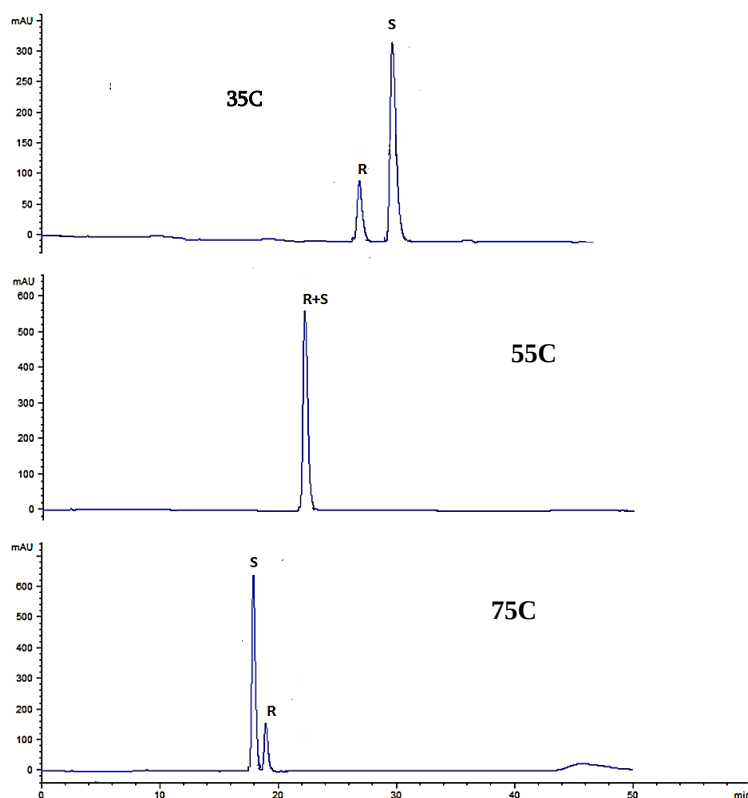


Ketoprofen
iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6
HEX/IPA 97/3 + 0.1% FA
2ml/min

როდესაც მოძრავ ფაზად გამოვიყენეთ ნ-ჰექსანი/ეთანოლი/ჭიანჭველამჟავა 95/5/0.1
%-ის თანაფარდობით ტემპერატურის გაზრდასთან ერთად შეკავება შემცირდა როგორც ახალ
იმობილიზებულ სვეტზე, ასევე დაფენილზე. მიუხედავად ამისა, მნიშვნელოვანი განსხვავება
შეინიშნება სვეტებს შორის. კერძოდ კეტოპროფენის ენანტიომერების დაყოფა მცირდება

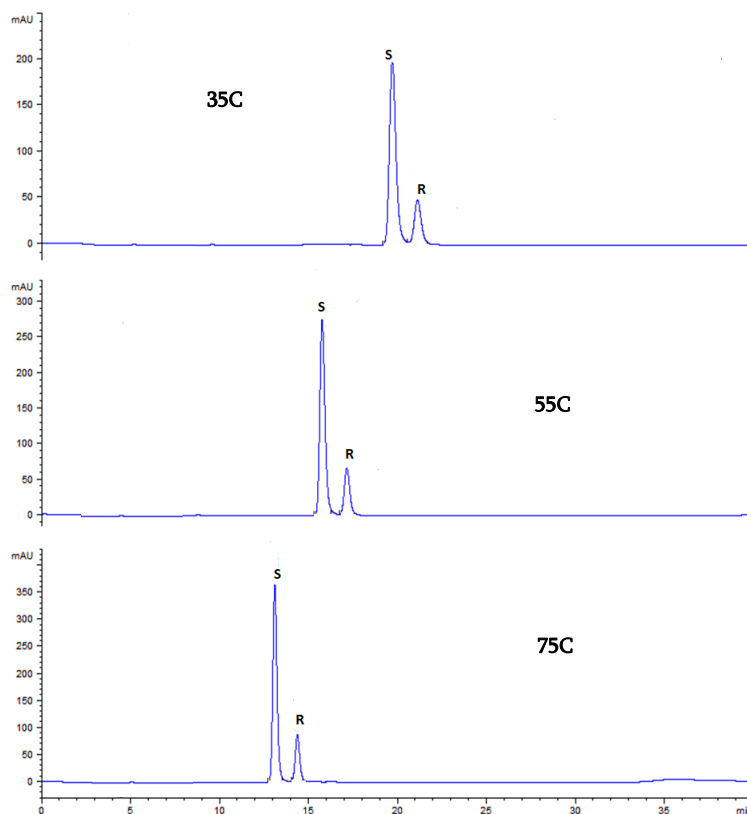
ტემპერატურის ზრდასთან ერთად დაფენილ სვეტზე, ეს ხდება 55°C ტემპერატურამდე, შემდეგ კი მაღალ ტემპერატურაზე ელუირების რიგის შებრუნება შეინიშნება, მსგავს მოვლენებს იმობილიზებულ სვეტზე ადგილი არ აქვს. ეს ფაქტი იმით აიხსნება, რომ დაფენილი სვეტისთვის იზოენანტიოსელექტიური ტემპერატურა მოთავსებულია შესწავლილ ტემპერატურულ დიაპაზონში, ხოლო ახალი იმობილიზებული სვეტის შემთხვევაში ამ დიაპაზონს სცილდება. შესაბამისად დაფენილ სვეტზე 55°C-მდე დაყოფა ენთალპიურად არის მართული, ხოლო ახალ იმობილიზებულ სვეტზე შესწავლილ ტემპერატურულ ინტერვალში დაყოფას ენტროპიული ხასიათი აქვს:

Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6



ნახაზი 16

iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

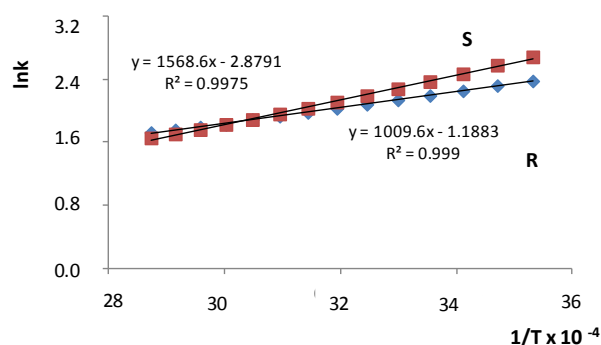


ნახაზი 17

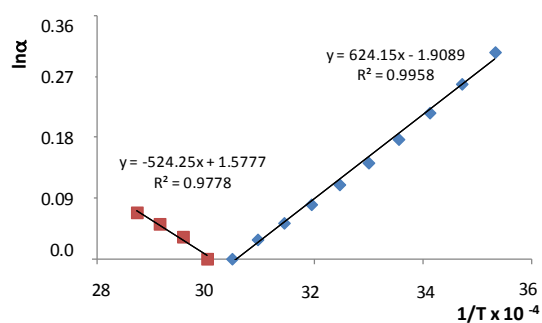
Ketoprofen
 HEX/EtOH/FA 95/5/0.1 %

შესაბამისი $\ln k$ -ს $1/T$ -თან დამოკიდებულების და $\ln \alpha$ -ს $1/T$ -თან დამოკიდებულების გრაფიკები დაფენილი და ახალი იმობილიზებული სვეტებისათვის გამოიყურება შემდეგნაირად:

HEX/EtOH/FA 95/5/0.1 %
Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6

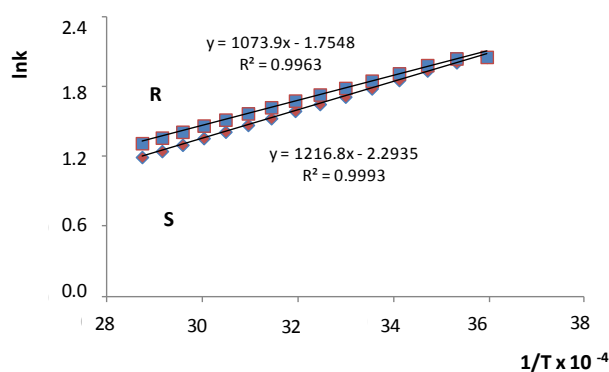


გრაფიკი 5

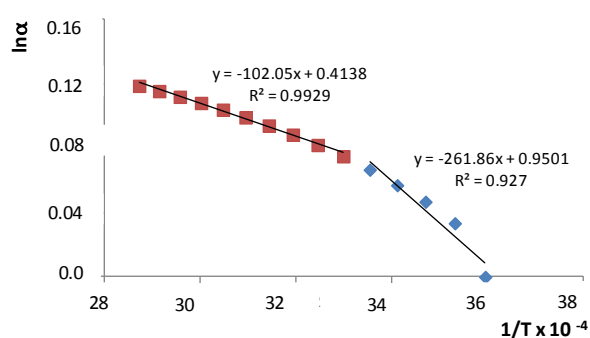


გრაფიკი 6

HEX/EtOH/FA 95/5/0.1 %
iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

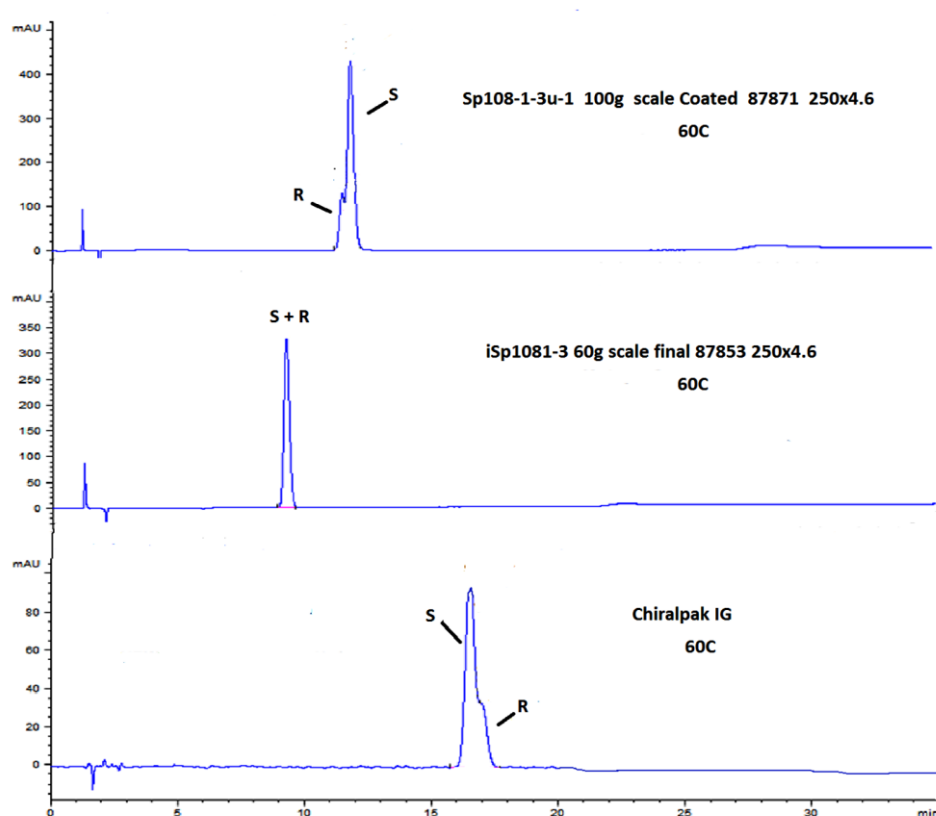


გრაფიკი 7



გრაფიკი 8

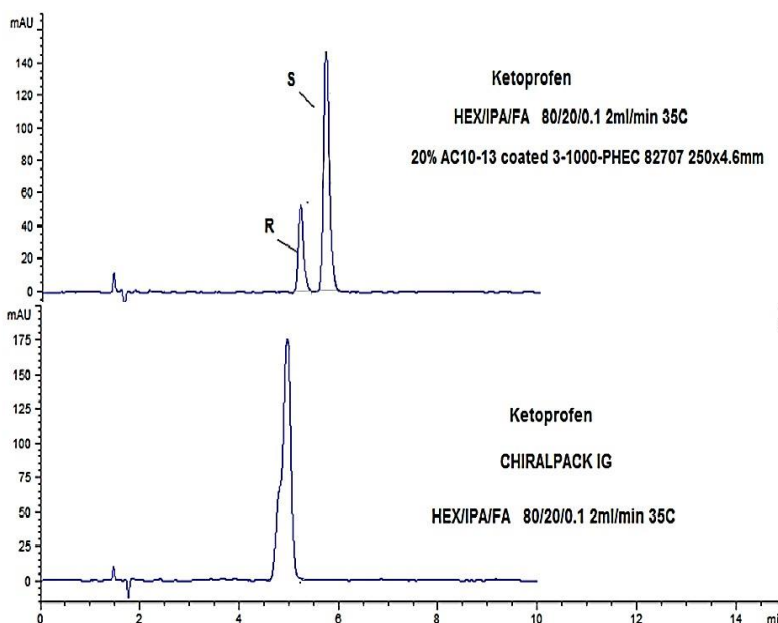
ერთი და იგივე პირობებში როდესაც მოძრავი ფაზა იყო ნ-ჰექსანი/იზოპროპანოლი/ტრანს-2-კლორო-1-ფენილეთან-1-ოლი 95/5/0.1%-ის თანაფარდობით ერთი და იგივე ტემპერატურაზე (60°C) დაფენილ სვეტზე კეტოპროფენი დაიყო, ჯერ ელუირდა R ენანტიომერი, ხოლო შემდეგ S ენანტიომერი, ახალ იმობილიზებულ სვეტზე კოელუირებას აქვს ადგილი, ხოლო Chiralpak IG-ის შემთხვევაში ელუირების რიგის შებრუნება შეინიშნება და პირველი სვეტს S ენანტიომერი ტოვებს.



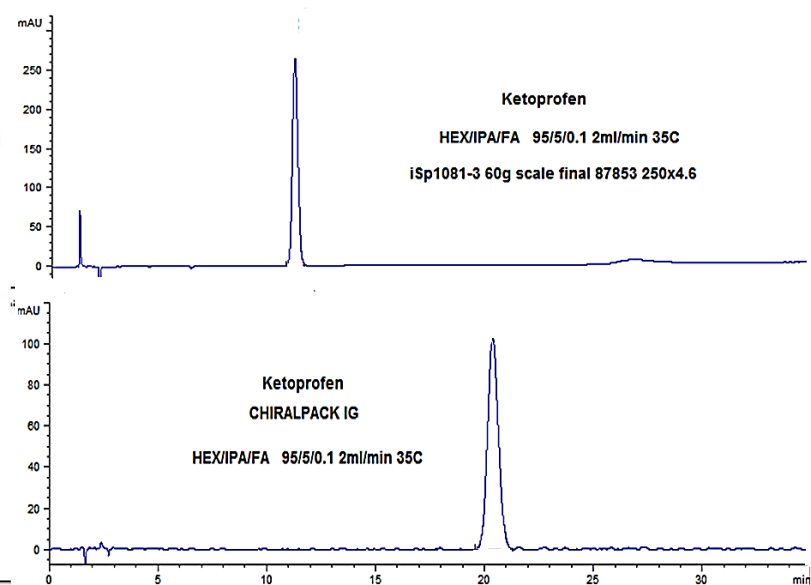
ნახაზი 18

ამასთან როდესაც მოძრავი ფაზა აღებული იყო HEX/IPA/FA 80/20/0.1% ის თანაფარდობით, ერთი და იგივე პირობებში (35 °C-ზე) კეტოპროფენი დაიყო, ჯერ R ენანტიომერი ელუირდა, შემდეგ S, იმავე პირობებში ენანტიომერები ერთდროულად გამოდიან Chiralpak IG-ზე, ზუსტად ანალოგიური სურათია ორივე სვეტზე იგივე პირობებში (35 °C-ზე) გამოსნულთა სხვა თანაფარდობის გამოყენების შემთხვევაშიც (HEX/IPA/FA 95/5/0.1 %), ხოლო ამ პირობებში ახალი იმობილიზებული სვეტის შედეგები Chiralpak IG- ზე მიღებული შედეგების ანალოგიურია.

ნახაზი 19

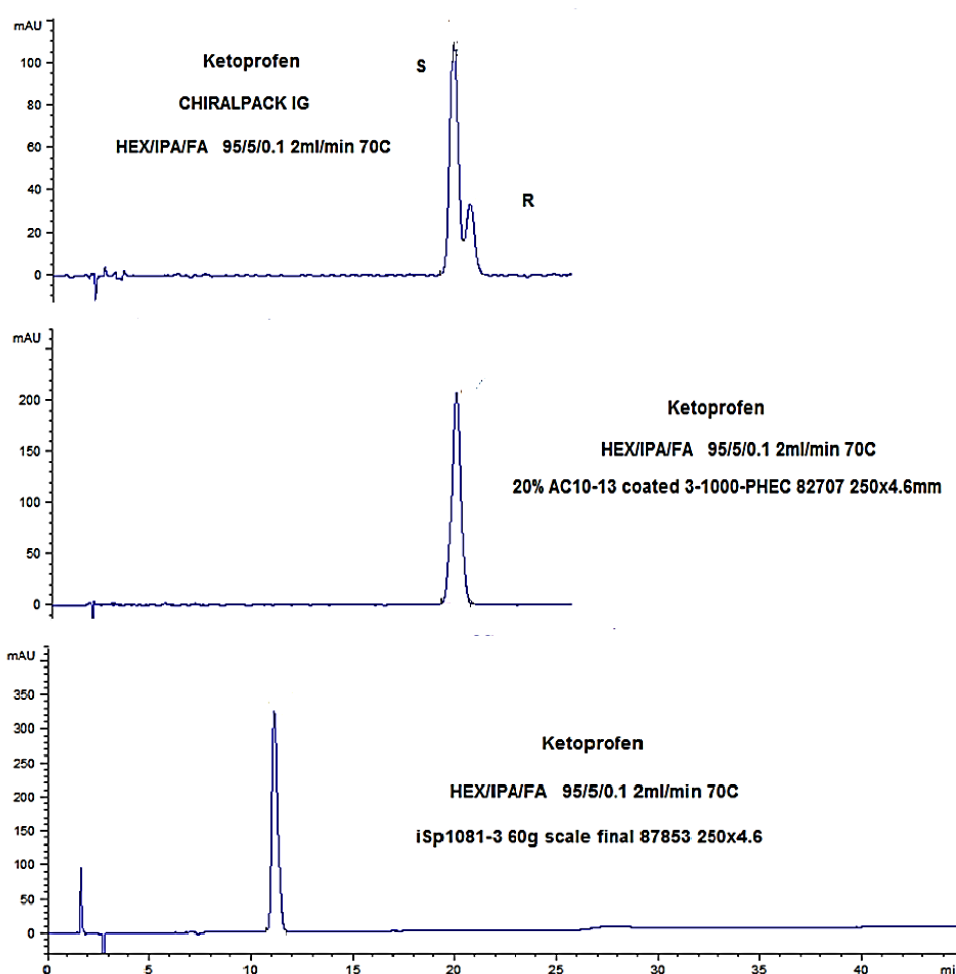


ნახაზი 20

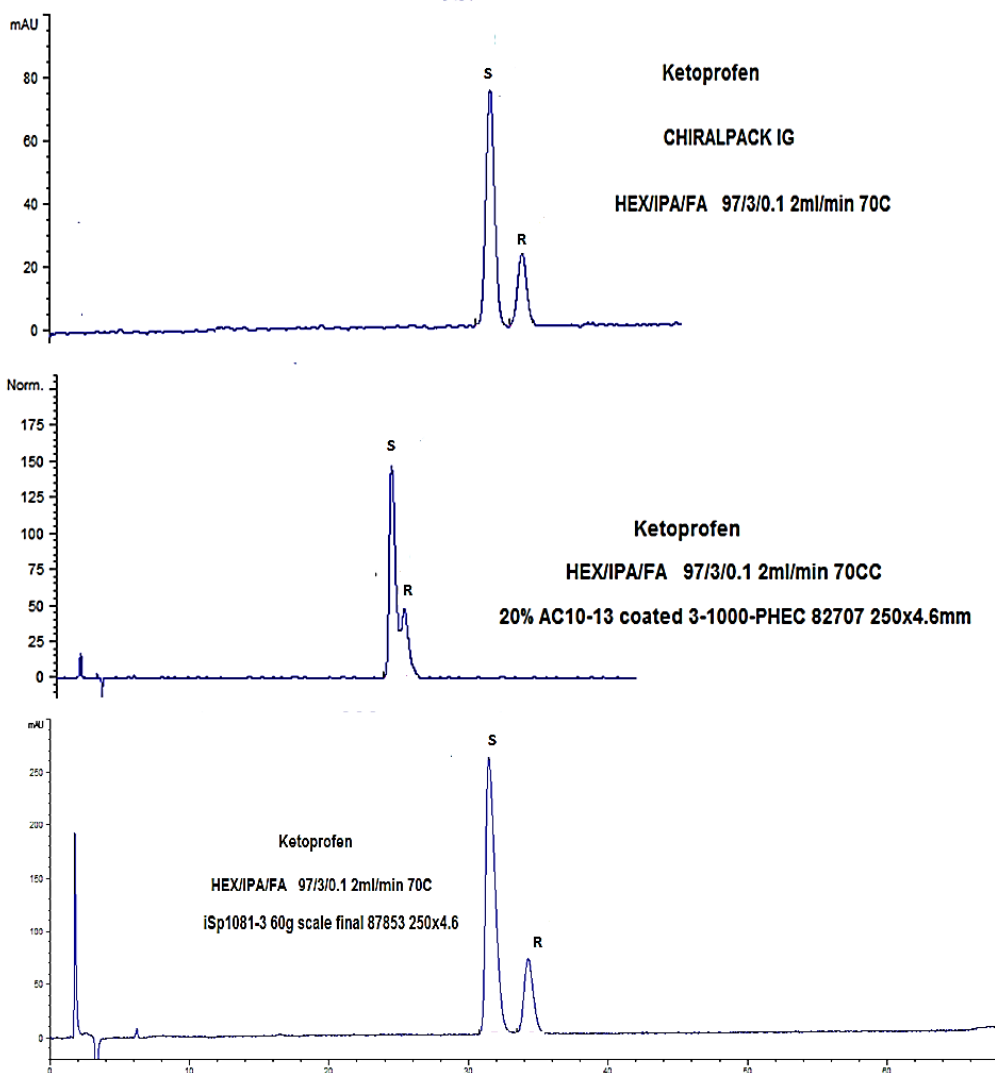


ნ-ჰექსანისა და იზოპროპანოლის ნარევი, როდესაც პოლარული ორგანული კომპონენტის წილი 5 % იყო, 70°C-ზე, ერთი და იგივე პირობებში Chiralpak IG-ზე კეტოპროფენი დაიყო, მაღალ ტემპერატურაზე უფრო მეტად შეკავდა R ენანტიომერი, ხოლო დაფენილი და ახალი იმობილიზებული სვეტის შემთხვევაში ერთი და იგივე შედეგი მივიღეთ და დაყოფას ადგილი არ ჰქონია.

ნახაზი 21

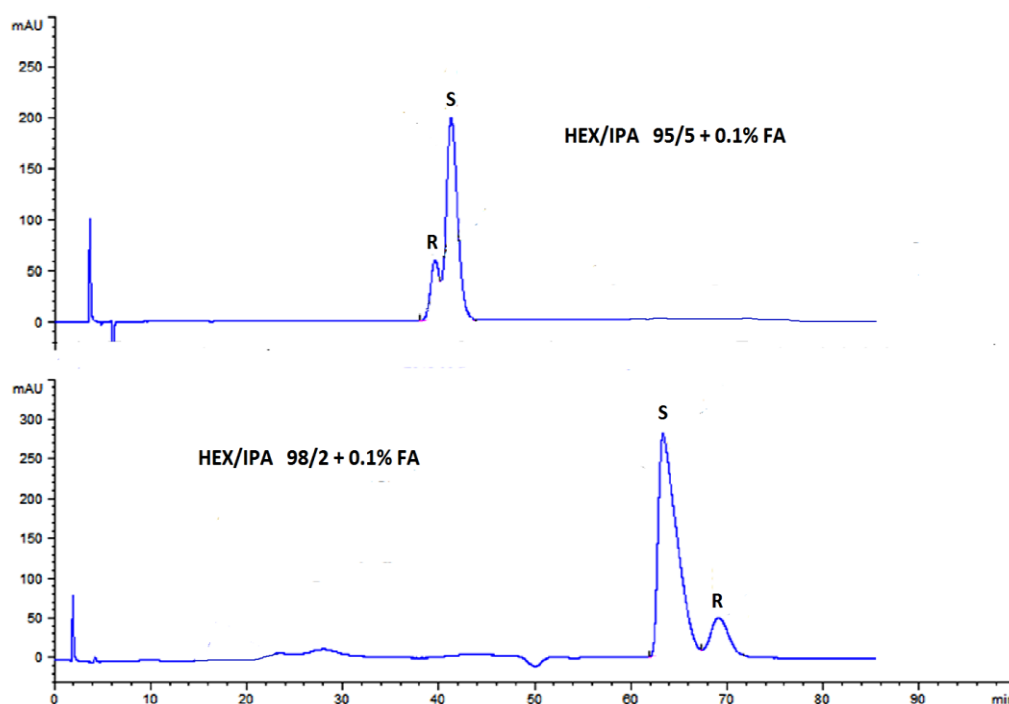


თუმცა იზოპროპანოლის წილის შემცირებამ 5-დან 3 %-მდე (HEX/IPA/FA 97/3/0.1 %) იმავე პირობებში (70°C -ზე) დაყოფა გამოიწვია დაფენილსა და ახალ იმობილიზებულ სვეტზე, პირველი სვეტს S ენანტიომერი ტოვებს, ხოლო შემდეგ R. Chiralpak IG-ზე ამ პირობებში კვლავ დაყოფას აქვს ადგილი, თუმცა სელექტიურობისა და გარჩევითობის გაუმჯობესება შეინიშნება.



ნახაზი 22

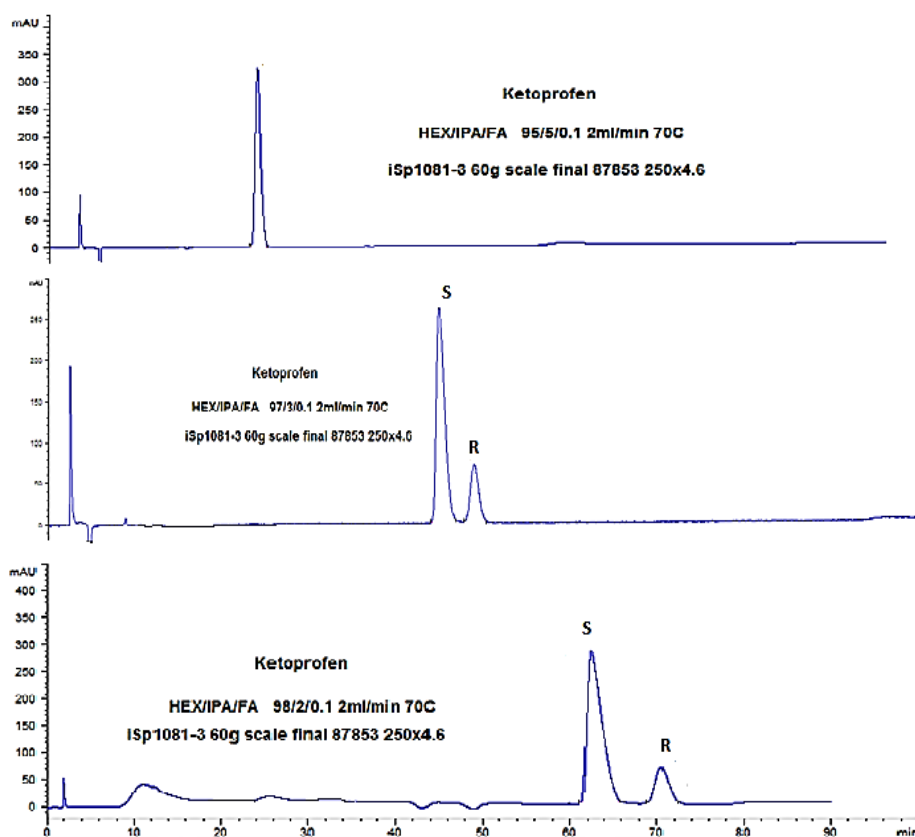
ახალ იმობილიზებულ სვეტზე მოძრავ ფაზად ნ-ჰექსანისა და იზოპროპანოლის ნარევის გამოყენების შემთხვევაში, როდესაც იზოპროპანოლის წილი 5-დან 2%-მდე შევამცირეთ ელუირების რიგი შეიცვალა.



iSp1081-3 60g scale final
87853 250x4.6

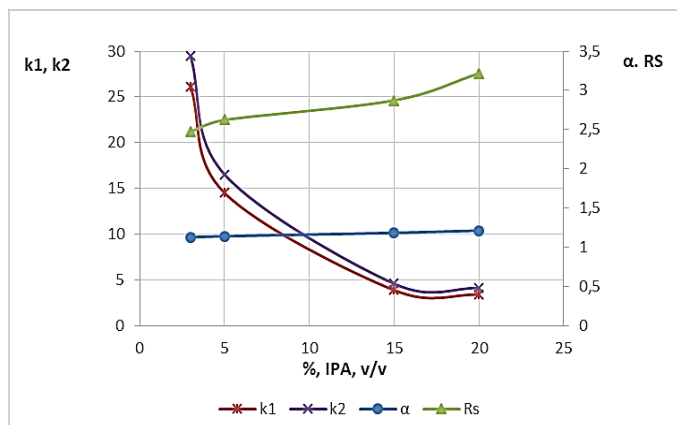
ნახაზი 23

ამასთან ახალ იმობილიზებულ სვეტზე მოძრავ ფაზაში პოლარული ორგანული კომპონენტის შემცირებასთან ერთად ერთი და იგივე პირობებში დაყოფა უმჯობესდება:

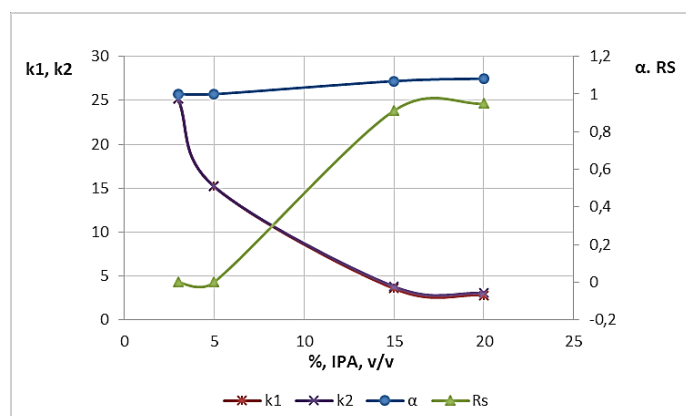


ნახაზი 24

შეკავების დროები იზრდება იზოპროპანოლის წილის შემცირებასთან ერთად სამივე სვეტზე, სვეტებს შორის მცირედი განსხვავება შეინიშნება, ხოლო სელექტიურობა და გარჩევითობა კი მცირდება, თუმცა ეს მახასიათებელი უფრო მკვეთრად არის გამოხატული Chiralpak IG-სა და ახალ იმობილიზებულ სვეტზე, ვიდრე მათ დაფენილ ანალოგზე. კეტოპროფენის შემთხვევაში α , R_S , k_1 , k_2 -ის მოძრავ ფაზაში იზოპროპანოლის პროცენტული შემცველობაზე დამოკიდებულების გრაფიკები შემდეგნაირად გამოიყურება:



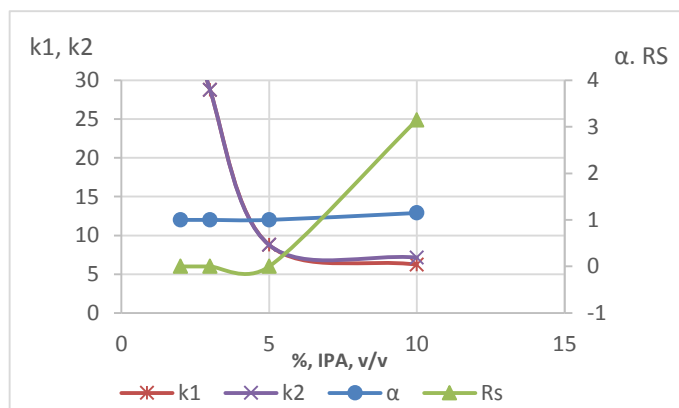
გრაფიკი 8



გრაფიკი 9

Ketoprofen, 20°C
Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6

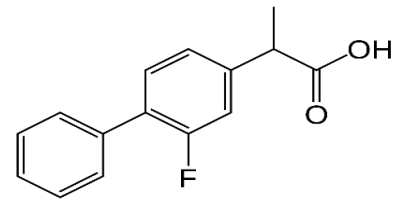
Ketoprofen
20°C
Chiralpak IG



გრაფიკი 10

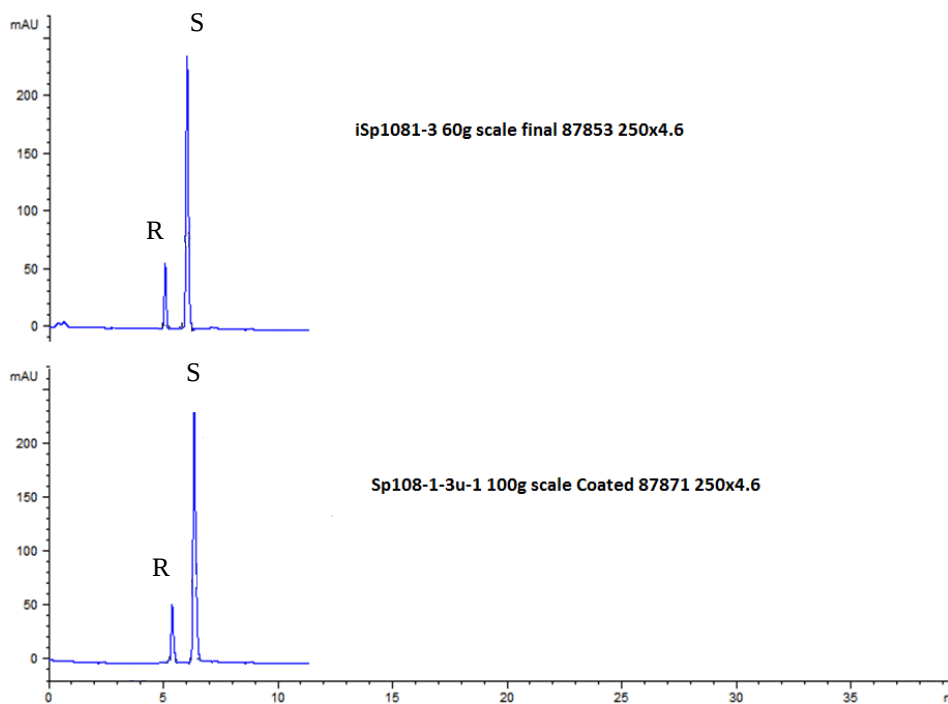
Ketoprofen
20°C
iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

4.2.2 ფლურბიპროფენი



ფლურბიპროფენის არარაცემული ნიმუშის დასამზადებლად S-ენანტიომერი ავიღეთ ჭარბად. სკრინინგის შედეგებში ნათლად აისახა, რომ ფლურბიპროფენი იყოფა ახალ იმობილიზებულ სვეტზე მოძრავი ფაზით HEX/IPA/FA 90/10/0.1% და დაყოფა დაფენილ სვეტზე არსებულის ანალოგიურია:

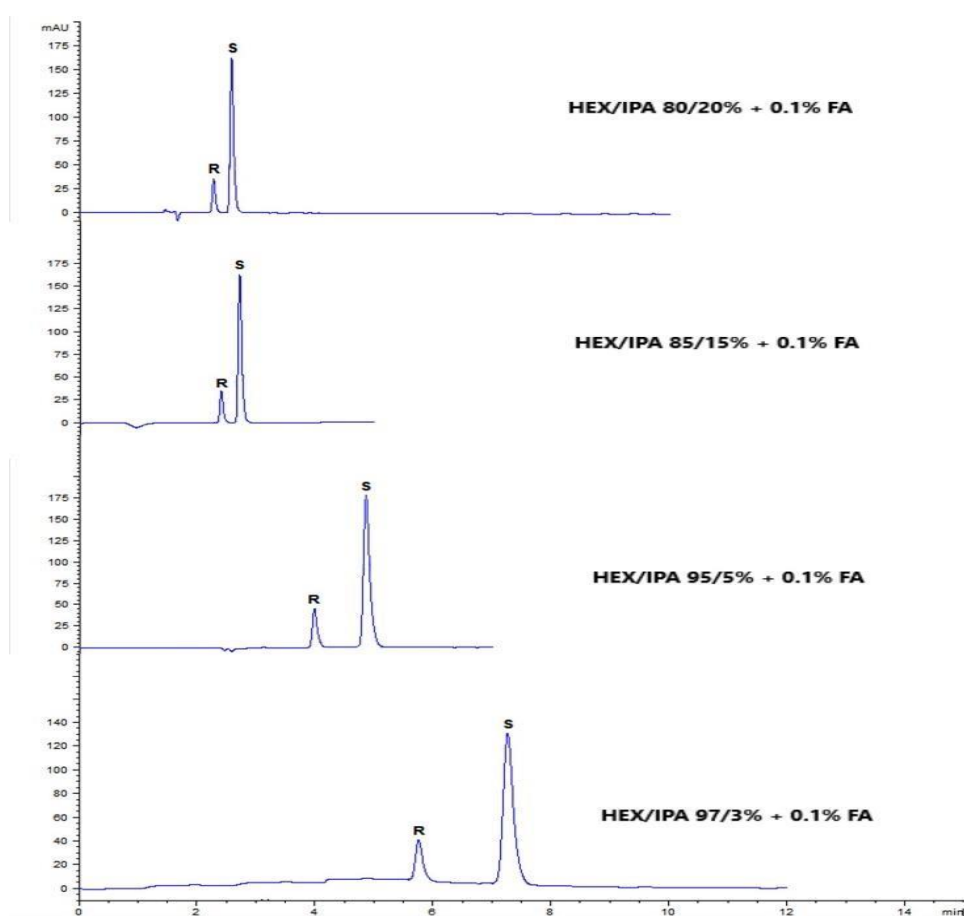
ნახაზი 25



Flurbiprofen
20C
HEX/IPA/FA 90/10/0.1% 1ml/min

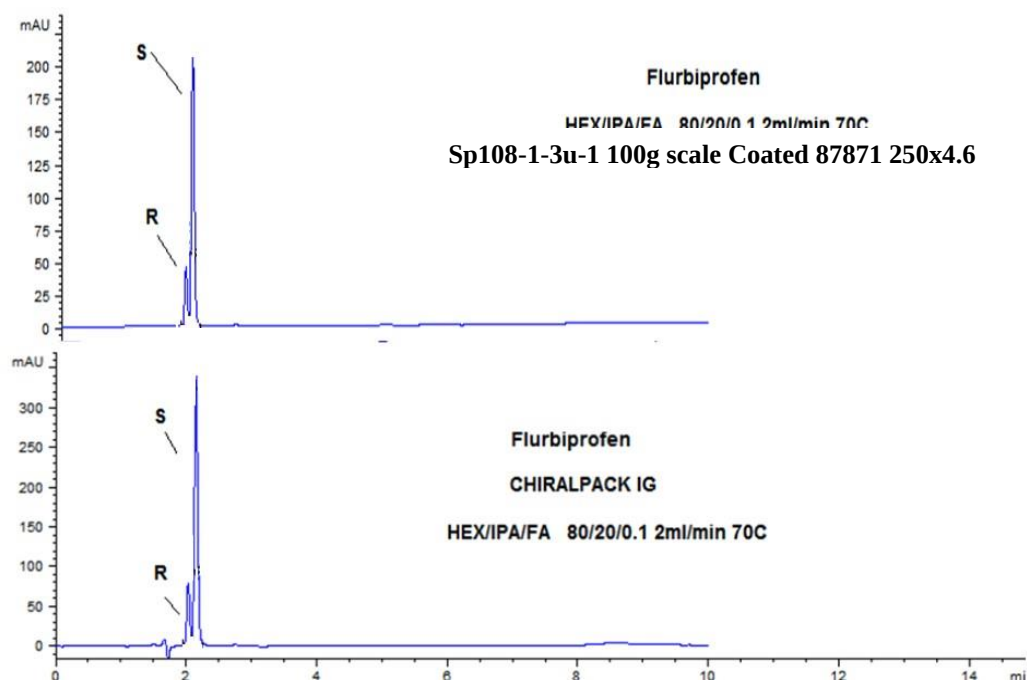
ფლურბიპროფენი იყოფა Chiralpak IG-სა და მის დაფენილ ანალოგზე, მოძრავი ფაზის ყველა შედგენილობასა და თანათარდობაზე, ასევე ყველა ტემპერატურაზე. ამასთან ელუირების რიგი ყოველთვის ერთნაირია: სვეტს ჯერტოვებს R-ენანტიომერი, ხოლო შემდეგ - S-ენანტიომერი. პოლარული ორგანული კომპონენტის წილის შემცირებამ ფლურბიპროფენის შემთხვევაში გამოიწვია სელექტივობისა და გარჩევითობის გაზრდა. გარდა ამისა, როგორც მოსალოდნელი იყო, გაიზარდა შეკავების დროც.

ნახაზი 26



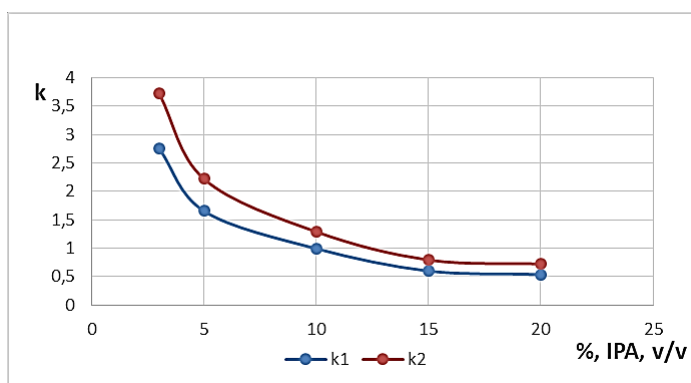
Flurbiprofen
Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6

დაყოფა ყველა გამოყენებულ მოძრავ ფაზაში ფუძისეულია, გარდა HEX/IPA/FA 80/20/0.1% თანათარდობის დროს, არასრული დაყოფა შეინიშნება ერთი და იგივე პირობებში ორივე სელექტორზე, როგორც Chirapak IG-ზე, ასევე დაფენილ სვეტზე:



ნახაზი 27

ფლურბიპროფენის შემთხვევაში შეიძლება შეკავების ფაქტორის დამოკიდებულების გრაფიკის აგება იზოპროპანოლის მოცულობით წილზე გამხსნელში:



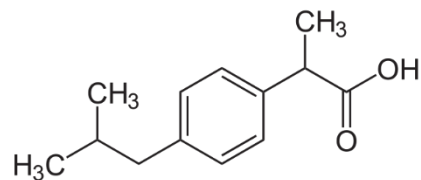
Flurbiprofen, 25° C
Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6

გრაფიკი 11

როდესაც პოლარული ორგანული გამხსნელის წილი არის შედარებით მაღალი, ენანტიომერების დაყოფა ენთალპიურად მართულია და ენტროპიის წვერი საწინააღმდეგოდ მოქმედებს დაყოფაზე.

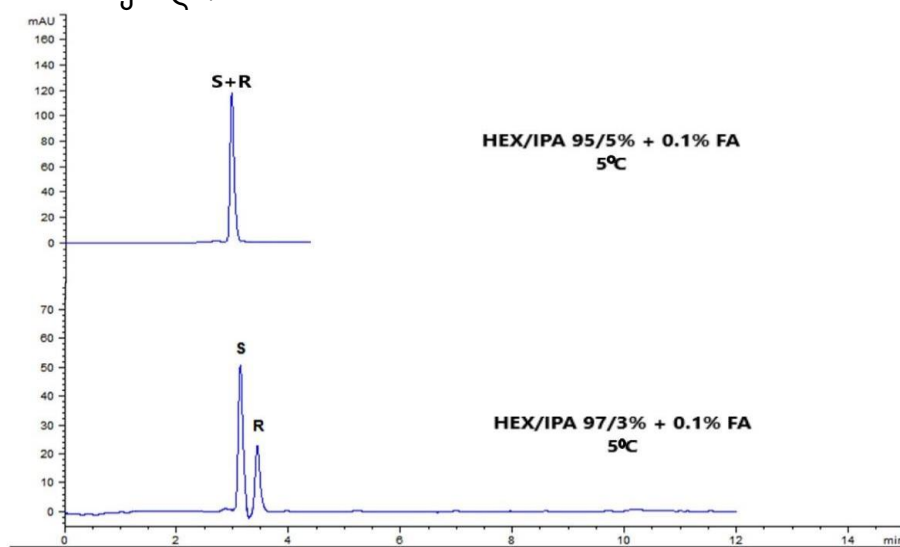
მოძრავი ფაზა	თანათვარდობები	Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6		CHIRALPAK IG	
		$\Delta S, R\Delta H^0 J \times mol^{-1}$	$\Delta S, R\Delta S^0 J \times mol^{-1}K^{-1}$	$\Delta S, R\Delta H^0 J \times mol^{-1}$	$\Delta S, R\Delta S^0 J \times mol^{-1}K^{-1}$
HEX/IPA+FA	80/20 +0.1%	-2415.60	-5.62	-1370.22	-2.47
	85/15 +0.1%	-1862.44	-3.90	-1279.93	-2.23
	95/5 +0.1%	-480.08	0.88	-550.25	0.59
	97/3 +0.1%	-1127.44	1.50	-686.86	1.30
HEX/EtOH+FA	80/20 +0.1%	-3620.20	-6.41	-2858.51	-4.91
	85/15 +0.1%	-3002.35	-4.10	-2424.50	-3.25
	95/5 +0.1%	-2471.89	-1.41	-2893.43	-4.31

საბოლოო ჯამში $\Delta S, R\Delta G^0$ -ის მნიშვნელობა ყველა შემთხვევაში უარყოფითია და შესაბამისად ენანტიომერები იყოფა.



4.2.3 იბუპროფენი

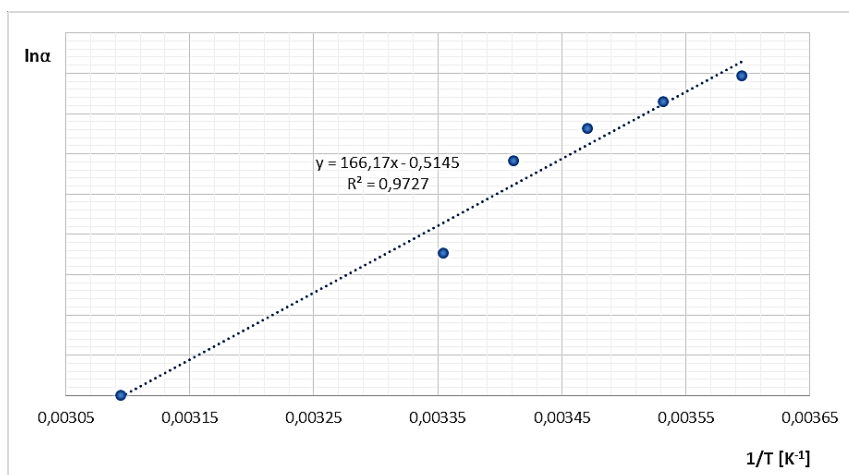
იბუპროფენი - დაიყო მხოლოდ და მხოლოდ დაფენილ სვეტზე, როდესაც მოძრავი ფაზა იყო HEX/IPA/FA 97/3/0.1%, ხოლო Chiralpak IG-ზე დაყოფას ადგილი საერთოდ არ ჰქონდა.



Sp108-1-3u-1 100g scale Coated
87871 250x4.6

ნახაზი 28

შესაბამისი გრაფიკი დაყოფის ფაქტორის ნატურალური ლოგარიტმისა, აბსოლუტური ტემპერატურის შებრუნებულ სიდიდეზე და გამოთვლილი დაყოფის ენთალპიისა და ენტროპიის სხვაობები იქნება:



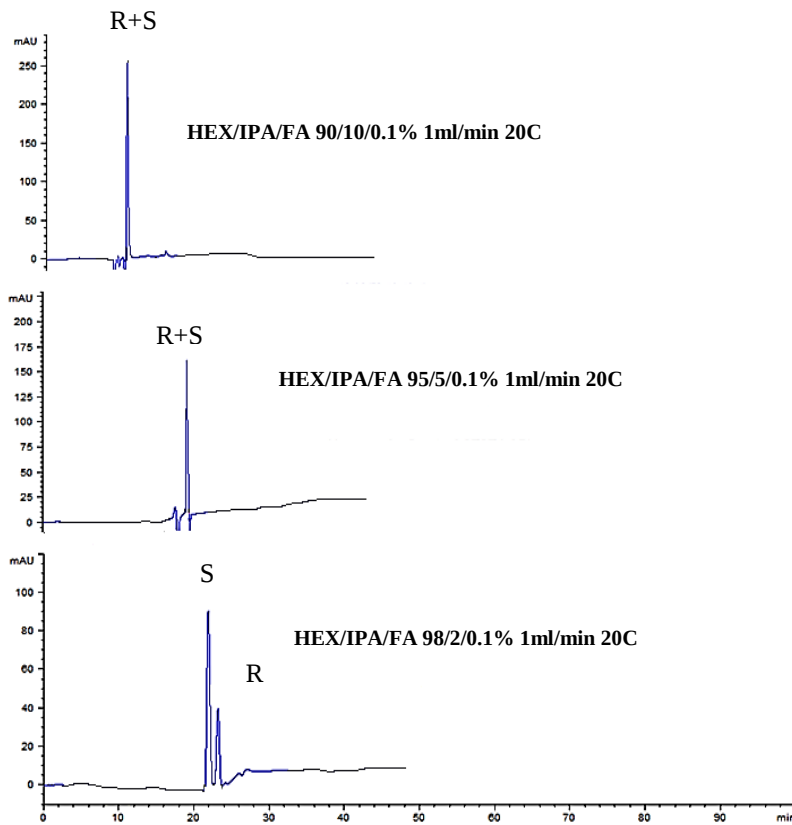
გრაფიკი 12

$$\Delta S, R\Delta H^0 = -(166.17 \times 8.3144598) \approx -1381.03 \text{ J} \times \text{mol}^{-1}$$

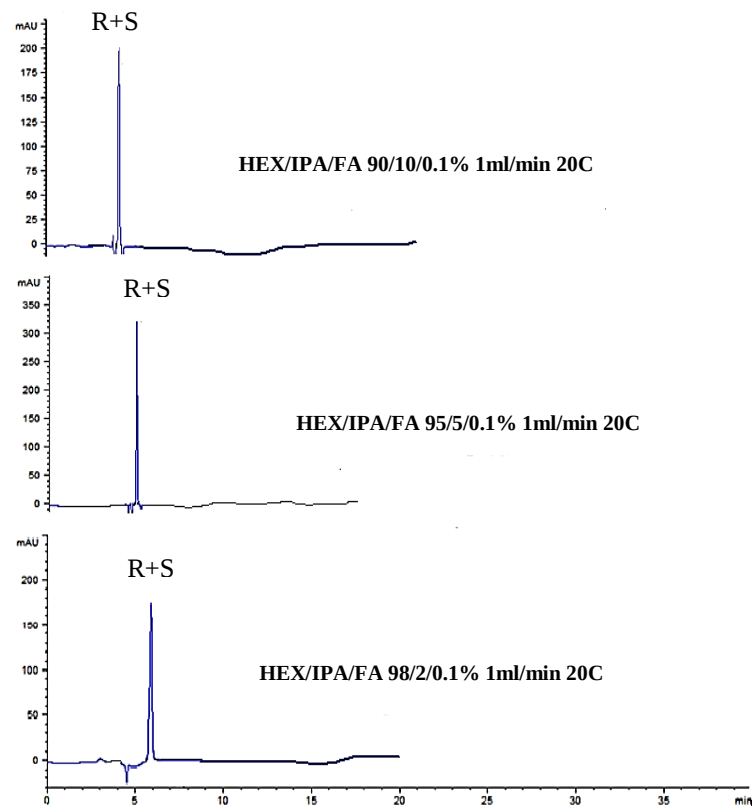
$$\Delta S, R\Delta S^0 = -(0.5145 \times 8.3144598) \approx -4.27 \text{ J} \times \text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$$

როგორც ენთალპიური, ასევე ენტროპიული წევრი უარყოფითია, ამიტომ დაყოფის პროცესი მიმდინარეობს ენთალპიური კონტროლით.

როგორც უკვე აღვნიშნეთ, სკრინინგი ჩავატარეთ რამდენიმე მოძრავი ფაზის გამოყენებით და ამ შემთხვევაშიც ნივთიერება მხოლოდ და მხოლოდ დაფენილ სვეტზე დაიყო მოძრავი ფაზით HEX/IPA/FA 98/2/0.1 %, ამ პირობებში ახალ იმობილიზებულ სვეტზე დაყოფას აღვიღი არ ჰქონდა:



ნახაზი 29

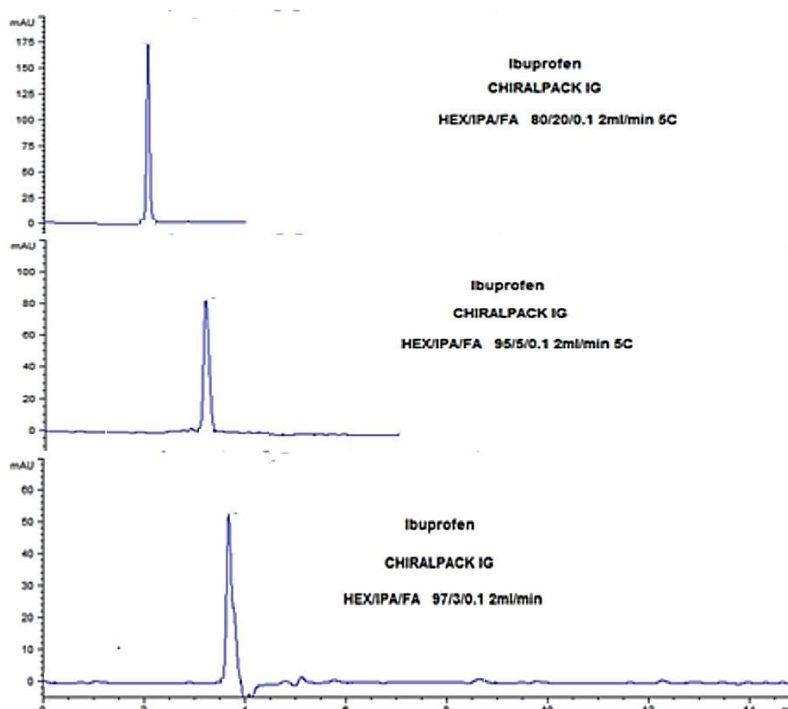


ნახაზი 30

Ibuprofen
20C
Sp108-1-3u-1 100g scale Coated 87871 250x4.6

Ibuprofen
20C
iSp1081-3 60g scale final 87853 250x4.6

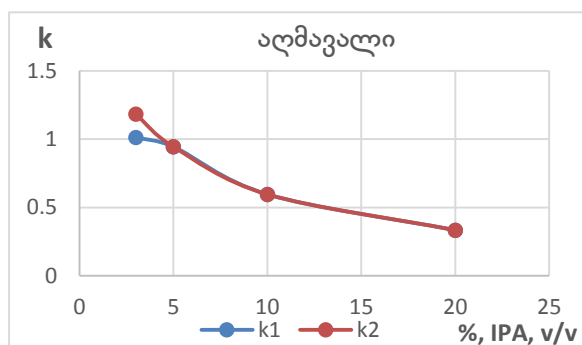
რაც შეეხება შეკავების დროს, იგი გაიზარდა სამივე სვეტზე გამხსნელთა გამოყენებულ ნარევეში პოლარული ორგანული კომპონენტის შემცირებასთან ერთად :



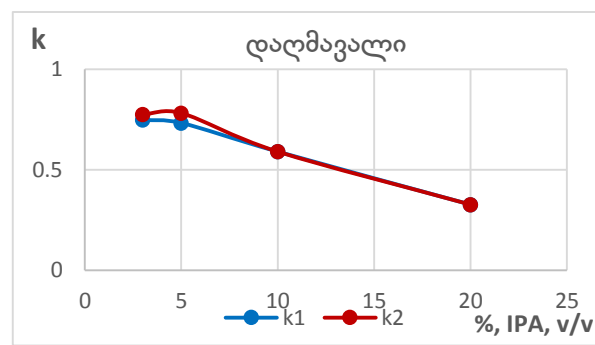
ნახაზი 31

იბუპროფენის შემთხვევაში შესაძლებელია შეკავების ფაქტორის დამოკიდებულების გრაფიკის აგება იზოპროპანოლის მოცულობით წილზე გამხსნელში დაფენილ სვეტზე:

გრაფიკი 13



გრაფიკი 14



5. დასკვნები

- მიუხედავად სვეტების ერთნაირი ქიმიური შემადგენლობისა, მათ შორის განსხვავება ნათლად აისახა ანალიზის შედეგებში.
- ჩატარებული ანალიზების უმრავლესობისთვის დაყოფა ენთალპიური კონტროლით მიმდინარეობს.
- თუ ენანტიომერები არ დაიყო, ეს არ ნიშნავს, რომ მათი ადსორბციის თავისუფალი ენერგიის ცვლილება 0-ს გაუტოლდა;
- თერმოდინამიკური პარამეტრები იცვლება ელუენტიდან ელუენტზე გადასვლისას, მაშინაც კი თუ მასში შემავალი გამხსნელები ერთი და იგივეა და შეიცვალა მხოლოდ მათი თანაფარდობა.
- თერმოდინამიკური პარამეტრები იცვლება სვეტიდან სვეტზე გადასვლისას, მაშინაც კი თუ ქირალური სელექტორი უცვლელია და განსხვავებულია მხოლოდ ის, სილიკაგელზე სელექტორი დაფენილია, თუ კოვალენტურადაა ბმული.
- დაბალ ტემპერატურაზე $\Delta S, R\Delta G^0$ -ზე, ძირითადად, გავლენას ახდენს ენთალპიის ცვლილება, ხოლო მაღალ ტემპერატურაზე - ენტროპიის ცვლილება. თუმცა მაღალი და დაბალი ტემპერატურა აქ პირობითია და იცვლება ანალიზიდან ანალიზზე გადასვლის დროს.
- გამხსნელთა შემადგენელი კომპონენტების ცვლილებასთან ერთად კეტოპროფენმა ელუირების რიგი შეიცვალა სამივე სვეტზე (მცირედი განსხვავებით).
- სელექტივობა და გარჩევითობა იზოპროპანოლის წილის შემცირებასთან ერთად მცირდება კეტოპროფენის შემთხვევაში ეს მოვლენა უფრო მეტად Chiralpak IG-სა და ახალ იმობილიზებულ სვეტზე შეინიშნება. ფლურბიპროფენის შემთხვევაში კი საპირისპიროდ ხდება, სელექტივობა და გარჩევითობა გაიზარდა პოლარული ორგანული კომპონენტის წილის შემცირებასთან ერთად.
- იბუპროფენი მხოლოდ დაფენილ სვეტზე დაიყო მოძრავი ფაზით HEX/IPA/FA 97/3/0.1% და HEX/IPA/FA 98/2/0.1%
- კეტოპროფენი დაიყო სამივე სვეტზე გამხსნელთა ყველა თანაფარდობის შემთხვევაში.
- პოლარული ორგანული კომპონენტის წილის შემცირებამ შეკავების დროის გაზრდა გამოიწვია სამივე ნივთიერებისათვის.

6. გამოყენებული ლიტერატურა

- [1] **Reversal of Fortune: How a vilified drug became a life-saving agent in the "war" against. cancer**
Onco'Zine - The international cancer Network Nov 30, 2013.
- [2] **The Chemical Industry. Heaton C. A. London UK. Springer. 1994. 385.**
- [3] რუხაძე, მარინა. სალექციო კურსი (ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტალური მეთოდები). 2014.
- [4] **Ettre L.S. Tswett and the invention of chromatography. . LC-GC North America, volume 21, Issue5, 2003, Pages 458-467.**
- [5] ჯიბუტი, გიორგი. სადოქტორო დისერტაცია: (ქირალური ნივთიერებების დაყოფის ოპტიმიზაცია მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონალური ფაზების გამოყენებით. 2014.
- [6] Bezhan Chankvetadze. . *Recent developments on polysaccharide-based chiral stationary phases for liquid-phase separation of enantiomers.* s.l. : Journal of Chromatography A. vol. 1269, pp. 26-51, 2012.
- [7] **R., Gil-Av E. Freibusch B. Charles-Sigler. Separation of enantiomers by gas liquid chromatography with an optically active stationary phase.** Tetrahedron Letters, volume 7, issue10, 1966, Pages 1009-1015.
- [8] ჭანკვეტაძე ბეჟან, ბეზარაშვილი გიორგი, ფიზიკური ქიმია 1, ლექციების კურსი, თბილისი, 2011, pp. 22, 23, 26, 30, 32, 34, 41, 72, 74, 75, 77, 81, 82, 83, 85, 89, 203, 210, 211, 213.
- [9] ვ. კოკოჩაშვილი, ფიზიკური ქიმია, ტII, თბილისი: თსუ გამომცემლობა, 1972.
- [10] P. Atkins, J. de Paula, Physical Chemistry, Oxford: University Press , 2006.
- [11] Ф. Даниэльс, Р. Олберти, Физическая Химия / Пер. с англ., Москва: Мир, 1978.
- [12] А. Мюнстер, Химическая Термодинамика / Пер. с немецкого, Москва: Мир, 1971.
- [13] Е. Ерёмин, Основы Химической Термодинамики, Москва: Высшая школа, 1978.
- [14] Я. Герасимова, Курс Физической Химии, т. I, Москва: Химия, 1969.
- [15] Katrin Fulde, August Wilhelm Frahm, "Temperature-induced inversion of elution order in the enantioseparation of sotalol on a cellobiohydrolase I-based stationary phase," Journal of Chromatography A, vol. 858, pp. 33-43, 1991.
- [16] T. Fornstedt, P. Sajonz, G. Guiochon, J. Am. Chem. Soc., vol. 119, p. 1254, 1997.
- [17] J. Yang, D.S. Hage, J. Chromatogr., vol. 725, p. 273, 1996.
- [18] B. Koppenhoefer, E. Bayer, Chromatographia, vol. 19, p. 123, 1984.
- [19] V. Schurig, J. Chromatogr. A, vol. 666, p. 111, 1994.
- [20] J. DeRuiter, "Non-Steroidal Antiinflammatory Drugs (NSIADs)," in Principles of Drug Action 2, Fall 2002.