ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ქიმიური ექსპერტიზის მიმართულება

ნათია მუშკუდიანი

თემის სათაური:

სილიკაგელზე დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის (3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატის)შესწავლა აცეტონიტრილში ენანტიომერული ნარევების დასაყოფად სითხურ ქრომატოგრაფიაში

ნაშრომი შესრულებულია ქიმიური ექსპერტიზის მაგისტრის ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელი: ქიმიის მეცნიერებათა დოქტორი,საქართველოს მეცნიერებათა ეროვნული აკადემიის აკადემიკოსი, ფიზიკური და ანალიზური ქიმიის კათედრის სრული პროფესორო **ბეჟან ჭანკვეტაძე**

თბილისი

2019

ანოტაცია

ენანტიომერები წარმოადგენს მოლეკულებს, რომლებსაც აბსოლუტურად იდენტური სტრუქტურული აგებულება, მაგრამ ატომების შეერთების განსხვავებული სივრცითი ორიენტაცია გააჩნია და აგებულებით ერთმანეთის სარკულ გამოსახულებებს წარმოადგენს. მიუხედავად ორგანზომილებიან სიბრტყეში მსგავსი სტრუქტურული ფორმულისა, ენანტიომერებს ქირალურ გარემოში განსხვავებული ბიოლოგიური აქტივობა, ფარმაკოკინეტიკა, ფარმაკოდინამიკა და ტოქსიკურობა ახასიათებს. რაცემულ სამკურნალო საშუალებაში, როგორც წესი, მხოლოდ ერთი ენანტიომერი ხასიათდება ფარმაკოლოგიური აქტივობით, მეორე ენანტიომერი განაპირობებს პრეპარატის არასასურველ გვერდით ეფექტებს, ზოგიერთ შემთხვევებში კი ტოქსიკურობას. შესაბამისად ქირალური სამკურნალწამლო საშუალებების ენანტიომერების ანალიზური და პრეპარატული დაყოფა ძალიან მნიშვნელოვანია. ენანტიომერული ნარევების დაყოფის ერთ-ერთ ძირითად მეთოდს წარმოადგენს მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია, ხოლო ამ მეთოდში ყველაზე ფართოდ გამოყენებულ ქირალურ სტაციონარულ ფაზებს პოლისაქარიდების ნაწარმების საფუძველზე მომზადებული მასალები.

ზემოთ აღნიშნულიდან გამომდინარე მნიშვნელოვანია ახალი სტაციონალური ფაზების კვლევა, რომელიც მოგვცემს საშუალებას დავყოთ ენანტიომერთა ფართო ჯგუფები, გამხსნელებად გამოვიყენოთ ფართო ჯგუფები და ა.შ. სწორედ აქედან გამომდინარე ჩვენი მიზანი იყო ჩაგვეტარებინა სხვადასხვა ბუნების მქონე ნივთიერებების კონკრეტულად: მჟავა, ნეიტრალური და ფუძე ბუნების ნივთიერებების (რომლებიც თავის მხრივ ასევე იყოფა ქვეჯგუფებად) სკრინინგი და შეგვესწავლა სილიკაგელზე დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული ცელულოზა ტრის სვეტებზე მათი დაყოფა ორგანული გამხსნელების გამოყენებით, კონკრეტულად აცეტონიტრილით, რომელსაც დამატებული ჰქონდა 0,1%DEA (დიეთილფორმამიდი) ფუძ და ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებებისთვის; 0,1% FA (ჭიანჭველმჟავა) მჟავა ბუნების ნივთიერებებისთვის.

Annotation

Enantiomers represent molecules that are identical structural structures, but have a different spatial orientation of the accumulation of atoms and represent the mirror images of each other. In spite of similar structural formula in the two-dimensional flatness, enantiomers have different biological activity in the burning environment, pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity. As a rule, in racemic environment only one enantiomer is characterized by pharmacological activity, the second enantiomer prescribes undesirable side effects of the drug and in some cases toxicity. Therefore, Analytical and preparatory partitioning of enantiomers of chiral treatment products is very important. One of the main division method of enantiomer mixtures is the highly effective liquid chromatography, and in a method the most widely used chiral stationary phases are materials prepared based on polysaccharide products.

Based on the above, it is important to investigate new stationary phases, which will allow us to divide the broader groups of enantiomers, use the broader groups of solutions, etc. That's why our goal was to use different types of substances like: acid, neutral, and basal nature (which are also subdivisions) Screening and studying on the coated and covalently immobilized cellulose tris columns by using organic solvents,Specifically with acetonitrile on which was added 0,1% DEA for base and neutral substance; and 0,1% FA (formic-acid) for acidic substances.

სარჩევი

ანოტაცია….....2

შესავალი….....6

2. ლიტერატურის მიმოხილვა….....7

2.1 ქრომატოგრაფიული მეთოდები….....7

2.1.1 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია….....7

2.2 ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფით….....8

2.3 ნორმალურ ფაზიანი ქრომატოგრაფია….....9

2.3.1 სტაციონალური ფაზები ნორმალურ ფაზიან ქრომატოგრაფიაში….....9

2.3.2 გამხსნელების შერჩევის ოთხი ძირითადი ფაქტორი….....10

2.3.3 სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფების გავლენა….....10

2.3.4 იზომერების დაყოფა….....10

2.3.5 ტემპერატურული გავლენა….....11

2.3.6 წყლის გავლენა….....11

2.4 ქირალური სელექტორების გამოყენება სითხურ ქრომატოგრაფიაში….....11

2.4.1 პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორების განვითარების ისტორია….....12

2.5 საკვლევ ნივთიერებათა ჯგუფების ფარმაკოლოგიური აქტივობა და თვისებები...13

2.5.1 მჟავა ბუნების ნივტიერებების ფარმაკოლოგიური თვისებები….....13

2.5.2 ფუძე ბუნების ნივთიერებების ფარმაკოლოგიური თვისებები….....14

3. ექსპერიმენტული ნაწილი….....16

3.1 ექსპერიმენტში გამოყენებული ხელსაწყო….....16

3.2 ექსპერიმენტში გამოყენებული მოძრავი ფაზები….....16

3.3 ანალიზის პირობები….....17

3.4 გამოყენებული ქირალური ფაზები….....17

3.5 საანალიზოდ აღებული საკვლევი ნივთიერებები….....17

3.6 შედეგები და მათი განსჯა….....18

3.6.1 ფუძე ბუნების ნივთიერებების შედეგების განსჯა….....18

3.6.2 მჟავა ბუნების ნივთიერებების შედეგების განსჯა….....20

3.6.3 ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებები….....23

დასკვნა….....25

გამოყენებული ლიტერატურა….....26

დანართი №1 საკვლევი ნივთიერებების სტრუქტურული ფორმულები….....27

შესავალი

ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფა აქტუალური პრობ-ლემას წარმოადგენს თანამედროვე ქიმიაში. აქტუალობას განაპირობებს ის ფაქტი, რომ ქიმიური ნივთიერებების ენანტიომერებს ხშირ შემთხვევაში მკვეთრად განსხვავებული ფიზიოლოგიური მოქმედება ახასიათებთ, ამიტომაც მნიშვნელოვანია ასეთი ნივთიერებების ენანტიომერული სისუფთავის ანალიზი ან ქირალურად სუფთა სახით მიღება. ქირალურ ნივთიერებათა რიცხვს განეკუთვნება ქირალური სამკურნალო საშუალებები, სასოფლო სამეურნეო შხამქიმიკატები, საკვები დანამატები და ასე შემდეგ. ასევე ენდოგენური ქირალური ნივთიერების ენანტიომერული შემადგენლობის ანალიზით მნიშვნელოვანი დასკვნები შეიძლება გაკეთდეს ნიმუშის ასაკის შესახებ, რაც მნიშვნელოვანია როგორც კრიმინალისტიკაში, ასევე არქეოლოგიაში.

ენანტიომერები წარმოადგენენ სივრცულ იზომერებს, ერთმანეთისგან განსხვავდებიან ატომთა ჯგუფების განლაგებით სივრცეში. ამიტომ აქირალურ გარემოში მათი ფიზიკური და ქიმიური თვისებები იდენტურია, გარდა ბრტყლად პოლარიზებული სინათლის ბრუნვის კუთხის ნიშნისა. ამ იდენტურობის გამო, ენანტიომერული ნივთიერებები საუკეთესო ნაერთებს წარმოადგენენ არაკოვალენტური მოლეკულათაშორისი ურთიერთქმედების ნატიფი მექანიზმების კვლევების თვალსაზრისით.

ფიზიკური და ქიმიური თვისებების იდენტურობის გამო ენანტიომერული ნივთიერებების დაყოფა აქირალურ გარემოში პრინციპულად შეუძლებელია. დიდი ხნის მანძილზეც მათი დაყოფა ქირალურ გარემოშიც გადაუჭრელ პრობლემას წარმოადგენდა. მხოლოდ გასული საუკუნის 60-იან წლებში მოხერხდა ენანტიომერული ნარევების ინსტრუმენტული მეთოდის გამოყენებით დაყოფა, კერძოდ გაზური ქრომატოგრაფიის გამოყენებით. 1970-იანი წლებიდან განვითარდა ენანტიომერული ნარევების დაყოფის სითხურ-ქრომატოგრაფიული მეთოდები

მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია ენანტიომერული ნარევების ყველაზე ფართოდ გამოყენებული მეთოდია და აღიარებულია როგორც ძირითადი ფარმაკოპეული მეთოდი ქირალური სამკურნალო საშუალებების ანალიზისთვის. ამას განაპირობებს მეთოდის უნივერსალურობა, სიმარტივე, ქირალური სტაციონალური ფაზების (ქსფ) ფართო არჩევანი და მათი ხელმისაწვდომობა. თუმცა მიუხედავად კომერციულად ხელმისაწვდომი ქსფ-

ების მრავალფეროვნებისა, მაინც პრობლემატურია ქსფ-ებისა და მოძრავი ფაზების კომბინაციების შერჩევა ქირალური ნივთიერებების ფართო ჯგუფისათვის.

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1 ქრომატოგრაფიული მეთოდები

2.1.1 მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია

ქრომატოგრაფია არის ქიმიური ნივთიერებების ნარევთა დაყოფის ერთ-ერთ ყველაზე ეფექტური და უნივერსალურ ხერხი, რომელიც ემყარება საანალიზო ნივთიერებების არათანაბარ განაწილებას ორ, მოძრავ და უძრავ ფაზებს შორის. ნივთიერებათა ნარევები გახსნილია სითხეში ან აირში და ხდება ნარევის გატარება სტრუქტურირებულ მასალაზე, რომელსაც უძრავი ფაზა ეწოდება, ნარევის უძრავ ფაზაზე გასატარებლად იყენებენ სითხეს, აირს ან ზეკრიტიკული წნევების მქონე სითხეებს, შესაბამისად გამოყოფენ სითხურ, გაზურ (აირად) და ზეკრიტიკული სითხეების ქრომატოგრაფიას. ნარევის შემადგენელი სხვადასხვა კომპონენტები მოძრაობენ სხვადასხვა სიჩქარით, რაც იწვევს მათ დაყოფას. ეს დაყოფა გამოწვეულია სხვადასხვა ნივთიერებების განსხვავებული განაწილებით მოძრავ და უძრავ ფაზას შორის. ქრომატოგრაფიული ექსპერიმენტები ტარდება როგორც პრეპარატული, ისე ანალიზური მასშტაბებით. პრეპარატული მეთოდის მიზანია დაყოფილი ნივთიერების გასუფთავება-შეგროვება შემდგომი გამოყენების მიზნით, ხოლო ანალიზური მეთოდის მიზანი ძირითადად კომპონენტების რაოდენობრივი ანალიზია.

ისტორიულად ქრომატოგრაფიული მეთოდი მოწოდებული იყო რუსი ბოტანიკოსის მიხეილ ცვეტის (1872 - 1919) მიერ, რომელმაც 1903 წელს წაიკითხა ლექცია მცენარეების მწვანე ფოთლებისგან გამოყოფილი პიგმენტების ცარცით შევსებულ სვეტზე დაყოფის შესახებ. მას ეკუთვნის ასევე ტერმინი ქრომატოგრაფია, რაც ნიშნავს ფერთა ჩაწერას. ტერმინი სავსებით ლოგიკურია, თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ იგი აკვირდებოდა ცარცით შევსებულ მინის სვეტზე შეფერილი ზონების წარმოქმნას პიგმენტების ბენზოლით ჩამორეცხვისას. ე.ი. ქრომატოგრაფიული სისტემა შედგებოდა უძრავი ფაზის ადსორბენტისგან (კალციუმის კარბონატი) და მოძრავი ფაზისგან (ბენზოლი)

მ.ცვეტი წლების განმავლობაში მუშაობდა მის მიერ აღმოჩენილი მეთოდის სრულყოფასა და განვითარებაზე, მოგვცა მისი თეორიული დასაბუთება, აღწერა

აპარატურა და კვლევის ტექნიკა.

მოკლე დროში ქრომატოგრაფია გახდა ორგანულ ნივთიერებათა დაყოფისა და ანალიზის საყოველთაოდ აღიარებული მეთოდი. უფრო მოგვიანებით, განვითარება დაიწყო მაღალეფექტურმა სითხურმა ქრომატოგრაფიამ, რომელმაც გამოყენების ტემპით არა მხოლოდ შეცვალა კლასიკური სვეტური, თხელფენოვანი და ქაღალდზე ქრომატოგრაფია, არამედ საგრძნობლად ჩამოიტოვა უკან გაზური ქრომატოგრაფიაც. მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის სწრაფი განვითარება განაპირობა საკვლევი ნივთიერებების მოლეკულური მასების ფართო სპექტრმა. თუ გაზური ქრომატოგრაფიის გამოყენება შეიძლება 400-ზე ნაკლები მოლეკულური მასის მქონე ნივთიერებების ნარევების დასაყოფად, სითხური ქრომატოგრაფიის გამოყენებისას ეს რიცხვი იზრდება რამდენიმე ასეულიდან მილიონამდე. მათ შორისაა პოლიმერების საკმაოდ რთული მაკრომოლეკულები, ცილები, ნუკლეინის მჟავები და სხვა რთული ნაერთები. ამასთანავე თითქმის ყველა დაყოფა შეიძლება ჩატარდეს ოთახის ტემპერატურასთან ახლოს, ჰაერთან კონტაქტის გარეშე, რაც ძალზე მნიშვნელოვანია 11 ლაბილური ნაერთების, კერძოდ, ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების და ბიოპოლიმერების კვლევისას.

2.2 ენანტიომერების დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფით

ენანტიომერების ელუირების რიგი ქირალური ქრომატოგრაფიული ანალიზის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან საკითხს წარმოადგენს, როგორც თეორიული, ისე პრაქტიკული თვალსაზრისით. ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერული სისუფთავის დადგენის დროს სასურველია მინარევის სახით არსებული ენანტიომერი ელუირდეს ძირითად პიკზე ადრე, რათა არ მოხდეს მცირე მინარევის პიკის გადაფარვა ძირითადი პიკით. ენანტიომერული ნარევების პრეპარატული დაყოფების დროს სასურველი ენანტიომერი უნდა ელუირდეს როგორც პირველი პიკი, რათა მოხდეს დაყოფის ციკლის უმოკლესი დროის მიღწევა. იმ ფაქტორების დადგენა, რომლებიც აკონტროლებენ ენანტიომერების ელუირების რიგს საანალიზო სისტემაში, მნიშვნელოვანია აგრეთვე ქირალური გამოცნობის მექანიზმების კვლევის თვალსაზრისით ფარმაცევტულ მრეწველობაში ქირალური მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფია აღიარებულია, როგორც ძირითადი მეთოდი ქირალური სამკურნალწამლო

საშუალებების კვლევასა და განვითარებაში: ფარმაკოკინეტიკის, ფიზიოლოგიური, ტოქსიკოლოგიური და მეტაბოლიტური აქტივობის დეტალური გამოკვლევაა საჭირო წამლის გამოყენებამდე. ამ ტენდენციის გამო ფარმაცევტულ

ბაზარზე გაიზარდა წამლების რიცხვი, რომლებიც შეიცავენ მხოლოდ ერთ ენანტიომერს. ჯერ კიდევ 1998 წლისთვის ერთი ოპტიკური იზომერის შემცველი სამკურნალო პრეპარატების წლიური გაყიდვები 96,4 მილიარდ აშშ დოლარს შეადგენდა და მისი რაოდენობა დღემდე განუწყვეტლივ იზრდება და გააგრძელებს ზრდას მომავალშიც. დაყოფის ეფექტური და ენანტიომერთა დიდი რაოდენობის მომცველი ქირალური სტაციონარული ფაზების შემუშავება არის ქირალური მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის ერთ-ერთი ძირითადი ამოცანა. ქირალური სტაციონალური ფაზა ძირითადად შედგება ან მცირე ზომის ქირალური მოლეკულების, ან ქირალური პოლიმერებისაგან, რომლებიც მოთავსებულია შემავსებლებზე, როგორც წესი ეს არის მაღალი სისუფთავის სილიკაგელი. პოლიმერები შეიძლება ასევე გამოყენებულ იქნას, როგორც ფორებიანი გელი. პოლისაქარიდ–ბენზოატისა და ფენილკარბამატის ნაწარმებზე დამზადებული 15 ქირალური სტაციონარული ფაზა ყველაზე ფართოდ გამოყენებულია ორგანულ, ბიოორგანულ და ფარმაცევტულ ქიმიაში.

2.3 ნორმალურ ფაზიანი ქრომატოგრაფია

2.3.1 სტაციონალური ფაზები ნორმალურ ფაზიან ქრომატოგრაფიაში

ნორმალურ ფაზიან ქრომატოგრაფიაში გამოიყენება პოლარული სტაციონარული ფაზა, რომელიც შეიძლება იყოს ფოროვანი სილიკაგელი, ან სილიკაგელი, რომლის ზედაპირი მოდიფიცირებულია კონკრეტული ჯგუფებით, ხოლო მოძრავი ფაზა არაპოლარული ორგანული გამხსნელია. დაყოფები მიდის ადსორბციული მექანიზმით: საანალიზო ნივთიერებები ადსორბირდება სტაციონარული ფაზის ზედაპირზე. რაც უფრო ძლიერია საანალიზო ნივთიერების პოლარობა, მით უფრო შეკავდება სტაციონარულ ფაზაზე.

გამოიყენება ძლიერ ჰიდროფობური ან ძლიერ ჰიდროფილური ნივთიერებების ანალიზსთვის ან წყალში უხსნადი ნივთიერებების შემთხვევაში.

2.3.2 გამხსნელების შერჩევის ოთხი ძირითადი ფაქტორი

- გამხსნელის ძალა (პოლარობა): ემპირიულად განსაზღვრული პარამეტრია მოცემული სვეტისთვის და არსებობს ელუოტროპული რიგები სოლვენტებისთვის. ძლიერი სოლვენტი იწვევს სწრაფ ელუირებას.
- ლოკალიზაცია: პოლარული გამხსნელის მოლეკულები ადსორბირდება სტაციონარული ფაზის ზედაპირის პოლარულ ნაწილებზე (ადსორბციულ ცენტრებზე) და კონკურენციას.
- საანალიზო ნივთიერებების მოლეკულებს. სუსტად პოლარული ან არაპოლარული გამხსნელები სუსტად ადსორბირდებიან და ეს პროცესი შემთხვევითი ხასიათისაა.
- ფუძიანობა ეს ერთერთი წვერია გამხსნელების სელექტიურობის სამკუთხედში (შნაიდერის სამკუთხედის წესი).
- ულტრაიისფერი შთანთქმა-უ.ი გამოსხივების იმ ტალღის სიგრძე, რომელზეც გამხსნელი იწყებს შთანთქმას და მას ვერ გამოვიყენებთ მოცემულ ტალღის სიგრძეზე უ.ი დეტექტორისთვის.

2.3.3 სხვადასხვა ფუნქციური ჯგუფების გავლენა

ჰიდროფობურ ფუნქციურ ჯგუფებს არ აქვთ ძლიერი გავლენა შეკავებაზე, მაგალითად ცუდად იყოფა ბუტანოლი, ჰექსანოლი და ოქტანოლი, თუმცა ეს სპირტები კარგად იყოფა შებრუნებულ ფაზიან ქრომატოგრაფიაში.

საანალიზო ნივთიერებების ადსორბცია მცირდება რიგში:

კარბოქსილური მჟავები > ამიდები > ამინები > სპირტები > კეტონები > ალდეჰიდები > ესთერები > სულფიდები > ორგანული ჰალოგენნაერთები > არომატულები > ოლეფინები > ნაჯერი ნახშირწყალბადები.

თუკი მოლეკულაში რამდენიმე ფუნქციური ჯგუფია, შეკავება ძირითადად განპირობებული იქნება ყველაზე პოლარული ჯგუფის მიხედვით.

2.3.4 იზომერების დაყოფა

რადგანაც ნორმალურ ფაზიანი სითხური ქრომატოგრაფია ადსორბციული პროცესია, ადსორბცია-დესორბციას ადგილი აქვს ფიქსირებულ ადსორბციულ ცენტრებზე, რომელსაც გარკვეული სივრცითი აღნაგობა გააჩნია, ამიტომ ეს

შესაძლებელს ხდის დაიყოს ისეთი ნივთიერებები, რომლებსაც მსგავსი ქიმიური თვისებები აქვს, თუმცა განსხვავდება აღნაგობით. ადსორბცია განპირობებულია საანალიზო კომპონენტის მოლეკული ფუნქციური ჯგუფის განლაგებით და სტერიული ფაქტორებით, თუმცა არასპეციფიურია, ამიტომ ქირალური ნივთიერებების ენანტიომერების დაყოფა როგორც წესი არ ხერხდება.

2.3.5 ტემპერატურული გავლენა

ტემპერატურა როგორც წესი დიდ გავლენას არ ახდენს ნორმალურ ფაზიან ქრომატოგრაფიაში, თუმცა ლოკალიზებული ელუენტების (მაგალითად აცეტონიტრილის) გამოყენებისას, ტემპერატურის გავლენა უფრო შესამჩნევია. შეკავების დროის სტაბილურობისთვის რეკომენდირებულია სვეტის თერმოსტატირება.

2.3.6 წყლის გავლენა

რადგანაც წყალი ყველაზე პოლარული გამხსნელია, ის ძლიერ გავლენას ახდენს ნორმალურ ფაზიან ქრომატოგრაფიაში. სვეტში მოხვედრილი წყლის გამოდევნა ძალიან ძნელია, რადგანაც ძლიერად ადსორბირდება სტაციონარული ფაზის ზედაპირზე. წყლის ეფექტის მინიმიზაციისთვის, მოძრავ ფაზებში უმატებენ 0,1-0,5% ეთანოლს ან იზოპროპანოლს, ხოლო მეორე გზაა სვეტის წინასწარი გაწონასწორება ადსორბირებული წყლის გარკვეულ რაოდენობაზე (მაგ. 50% ადსორბციის დროს).

2.4 ქირალური სელექტორების გამოყენება სითხურ ქრომატოგრაფიაში

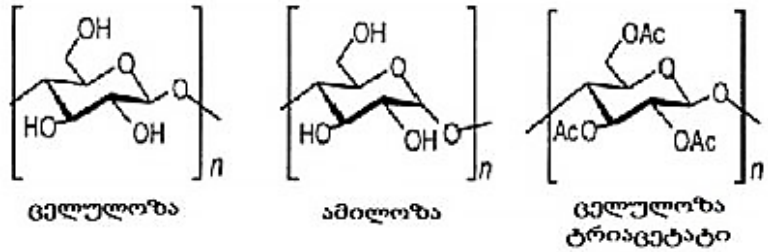
დღესდღეობით არსებობს მრავალი სხვადასხვა ტიპის ქირალური სელექტორი ენანტიომერების თხევად-ფაზური დაყოფისათვის. ფაქტიურად ნებისმიერი დაბალი ან მაღალი მოლეკულური მასის მქონე ქირალური ნივთიერება, რომელსაც აქვს უნარი წარმოქმნას არაკოვალენტური მოლეკულათაშორისი ენანტიოსელექტიური კომპლექსი, შეიძლება გამოყენებული იქნას როგორც ქირალური სელექტორი ენანტიომერების თხევადფაზური დაყოფისთვის. ამის გამო ბოლო 50 წლის განმავლობაში

ასეულობით ქირალური სელექტორი იქნა აღწერილი ლიტერატურაში. მიუხედავად შესწავლილი ქირალური სელექტორების დიდი რიცხვისა, მათგან მხოლოდ რამდენიმეს კომერციალიზაცია მოხდა. გარდა ზემოთ აღნიშნულისა ქირალურ სელექტორს უნდა გააჩნდეს უნარი, 1) წარმოქმნას მოლეკულათშორისი (გარდამავალი) კომპლექსები ქირალურ საანალიზო ნივთიერებებთან, ასევე მნიშვნელოვანია მოლეკულათშორისი კომპლექსების წარმოქმნის კინეტიკა და დინამიკა საშუალებას იძლეოდეს, მოცემული ქირალური ნივთიერება გამოყენებული იქნას მაღალი ეფექტურობის მქონე დაყოფებისათვის. 2) ქირალურ სელექტორს უნდა ჰქონდეს თვისება, გამოყენებული იქნას უნივერსალურად სხვადასხვა მოძრავ ფაზებში, როგორებიცაა პირდაპირი და შებრუნებული ფაზები, პოლარულ-ორგანული ფაზები და ზეკრიტიკული სითხეები. ასევე უნდა გააჩნდეს მრავალრიცხოვანი განსხვავებული სტრუქტურების მქონე ქირალური ნივთი-ერებების ენანტიო-სელექტიური გარჩევის/გამოცნობის უნარი. 3)ქირალური სელექტორი გამოსადეგი უნდა იყოს მიკრო და ნანო მასშტაბის დაყოფის მეთოდებისთვის, ასევე ანალიზური და პრეპარატული მასშტაბის დაყოფებისთვისაც. 4) ქირალური სელექტორის მოსამზადებელი მასალები და რეაგენტები ხელმისაწვდომი უნდა იყოს.

პოლისაქარიდების ნაწარმები სრულიად შეესაბამებიან ამ კრიტერიუმებს, ფაქტობრივად პოლისაქარიდული ქს-ებია გამოყენებული ლიტერატურაში აღწერილი 80% -ზე მეტ ანალიზურ, 90%-ზე მეტ პრეპარატულ და საწარმოო მასშტაბების ენანტიომერების დაყოფების შემთხვევებში.

2.4.1 პოლისაქარიდული ქირალური სელექტორების განვითარების ისტორია

სითხურ ქრომატოგრაფიაში გამოსაყენებლად პოლისაქარიდული ქირალური ფაზები პირველად დასინთეზებულ იყო ჰესესა და ჰაგელის მიერ 1973 წელს მიკროკრისტალური ცელულოზის ტრიაცეტატის სახით. (ცელულოზის ტრიაცეტატი), თუმცა ლიტერატურაში მოხსენიებულია ადრეული მცდელობები ენანტიომერული ნარევების დასაყოფად სვეტური და პლანარული/ქაღალდის ქრომატოგრაფიის მეთოდების გამოყენებით სხვადასხვა ტიპის ბუნებრივ პოლისაქარიდებზე.



ნახ.1 ბუნებრივი პოლისაქარიდების სტრუქტურული ფორმულები

აღნიშნულმა ქირალურმა სტაციონალურმა ფაზამ აჩვენა ენანტიომერების დაყოფის საინტერესო თვისებები, რის გამოც ბევრი არომატული და ალიფატური ენანტიომერების დაყოფა გახდა შესაძლებელი.

ენანტიომერების დასაყოფად პოლისაქარიდებზე დაფუძნებული ქირალური სელექტორების ოპტიმიზაცია, მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პირველად ჩატარდა 1980-იან წლებში. ძირითადი კვლევები მიმდინარეობდა იაპონიაში, ოკამოტოს (Y.Okamoto) ჯგუფის მიერ ოსაკას უნივერსიტეტში და კომპანია დაიცელის მიერ.

2.5 საკვლევ ნივთიერებათა ჯგუფების ფარმაკოლოგიური აქტივობა და თვისებები

აღნიშნულ თავში მიმოვიხილავთ ზოგიერთი საკვნევი ნივთიერებების ჯგუფების ფარმაკოლოგიურ აქტივობას, მათ თვისებებს და ისტორიულ განვითარებას

2.5.1 მჟავა ბუნების ნივტიერებების ფარმაკოლოგიური თვისებები

2.5.1.1 არილპროპიონის მჟავას ნაწარმები

არილპროპიონის მჟავას ნაწარმები ქირალურ სამკურნალწამლო ნივთიერებათა რიცხვს მიეკუთვნება, ისინი არასტეროიდული, ანთების საწინააღმდეგო პრეპარატები არიან, რომლებიც ტკივილის გამაყუჩებლებს წარმოადგენენ. შესაბამისად ამ ენანტიომერების დაყოფა პრეპარატული თვალსაზრისით მნიშვნელოვანია.

2.5.1.2 ამინომჟავები

ამინომჟავები არის ორგანული ნაერთები , რომლებიც წარმოადგენენ ცოცხალი ორგანიზმებისთვის საშენ მასალას ცილებისა და კუნთოვანი ქსოვილებისთვის. ისინი მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სასიცოცხლო პროცესებში, მათი საშუალებით ორგანიზმში სინთეზირდება ცილები და ფერმენტები, რომლებიც ახდენენ განწყობის ნორმალიზებას, აგრესიის რეგულირებას, ყურადღების გამახვილებას , ძილის მოწესრიგებას და ა.შ.

პირველი ამინომჟავა რომელის ცილაში იქნა აღმოჩენილი იყო ასპარაგინი. ის 1806 წელს ფრანგი ქიმიკოსის ლიუ-ნიკოლას ვუკლინისა და მისი ასისტენტის მიერ იქნა აღმოჩენილი. მოგვიანებით 1820 წელს ფრანგი ქიმიკოსის ანრი ბრაკონოს მიერ ჟელატინიდან და კუნთოვანი ბოჩკოებიდან გამოყოფილ იქნა გლიცინი და ლეიცი.

პროტეინის მოლეკულიდან ბოლო სინთეზირებული ამინომჟავა იყო ტრეონინი რომელიც 1935 წელს უილიამ კომინგო როუზმა ცხვრის ცილიდან მიიღო.

2.5.2 ფუძე ბუნების ნივთიერებების ფარმაკოლოგიური თვისებები

2.5.2.1 β-ბლოკატორები

ბეტა-ბლოკერები, ასევე ცნობილი, როგორც ბეტა-ადრენორეცეპტორების ბლოკერები პრეპარატებია, რომელიც გამოიყენება ისეთი მდგომარეობების სამკურნალოდ, როგორებიცაა სტენოკარდია, გულის უკმარისობა და სისხლის მაღალი წნევა.

ეს წამლები ბლოკავენ გარკვეულ ჰორმონებს, როგორიცაა მაგალითად ადრენალინი და შესაბამისად ამცირებენ გულის აქტიურობას.

პირველი ცნობები β-ბლოკატორების შესახებ ვრცელდებოდა მე-XX საუკუნის შუახანებში. 1958 წელს სინთეზირებულ იქნა პირველი β-ბლოკატორი

დიქლოროიზოპროტერენოლი (ელაი-ლილის ლაბორატორიაში).1962 წელს ჯეიმს ბლექი იყო პირველი, ვინც β-ბლოკატორები კლინიკური მნიშვნელობით გამოიყენა. მან შექმნა პროპრანოლოლი და პრონეტალოლი, რამაც რევოლუცია მოახდინა

სტენოკარდიის მკურნალობაში. სწორედ პროპრანოლოლის გამოგონებისთვის 1988 წელს ჯეიმს ბლექს მიენიჭა ნობელის პრემია.

2.5.2.2 ტრიაზოლები

1,2,3-ტრიაზოლის კლასის მიმართ დიდი ინტერესი აიხსნება მათი გამოყენებით როგორც სასოფლო–სამეურნეო, ისე ტექნიკური თვისებების კუთხით და რა თქმა უნდა უაღრესად საინტერესო სამედიცინო–ბიოლოგიური თვისებების გამო, ამ ჰეტეროციკლის ნაწარმები ტრადიციულად ყურადღებას იქცევენ როგორც სამკურნალო საშუალებები.

ისინი გამოიყენებიან როგორც: ანტიბაქტერიული,ნეიროლეფსიური, ჰიპოტენზიური და ანტისეპმოსოდური საშუალები, ასევე ასტიმულირებს გულის აქტივობის. გარდა აღნიშნულისა იყენებენ , როგორც ლიგანდებს მეტალორგანულ კომპლექსებში, ასევე კოროზიის ინჰიბიტორებად, ჰერბიციდებად, კატალიზა-ტორებად და სხვა.

2.5.2.3 დიჰიდროპირიდინები

დიჰიდროპირიდინები გამოიყენება გულსისხლძარღვთა დაავადებების დროს. ისინი წარმოადგენენ კალციუმის არხების ბლოკატორებს არტერიული ჰიპერტენზიის მკურნალობისას.

კალციუმის ანტაგონისტების ისტორია 1959 წლიდან იღებს სათავეს, როდესაც ფ.დენგელმა დაასინთეზირა პაპავერინის მსგავსი ნივთიერება. თავიდან ნივთიერებას ეწოდა იპროვერატრილი შემდეგ ვერაპამილი.

თავდაპირველად ნივთიერება შეიქმნა როგორც ადრენო-ბლოკატორი, მაგრამ ნივთიერებას აღმოაჩნდა კალციუმის იონების ნაკადის ბლოკირების უნარი ტრანსმემბრანული არხებიდან, რის შემდეგაც 1966 წელს ვერაპამილს ,,კალციუმის ანტაგონისტი“ უწოდეს. ამის შემდეგ დასინთეზირებულ იქნა ნიფედიპინი რომელიც 1975 წელს პრაქტიკაში იქნა გამოყენებული. აღნიშნული პრეპარატების ჯგუფი კი XX საუკუნის მიღწევად იქცა.

3. ექსპერიმენტული ნაწილი

3.1 ექსპერიმენტში გამოყენებული ხელსაწყო

ექსპერიმენტში გამოყენებული გვქონდა Agilent technologies წარმოების 1220 სერიის მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფი,რომელიც შეიცავ: ბინალურ ტუმბოს, ნიმუშის ავტომატურ მიმწოდებელს, სვეტის თერმოსტატს, ერთტალღიან ულტრაიისფერ-ხილულ დეტექტორს. ხელსაწყოს პროგრამულად მართვისა და მონაცემთა დამუშავებისთვის გამოყენებულია Agilent Chemstation.

ხელსაწყოს მაქსიმალური წნევა 600 ბარს შეადგენს, დეტექტორის სიხშირე 40 ჰერცს, ტალღის სიგრძე 110 ნმ-დან 900 ნმ-მდეა.

სურათი 1: Agilent 1220 სერიის სითხური ქრომატოგრაფი

3.2 ექსპერიმენტში გამოყენებული მოძრავი ფაზები

ესქპერიმენტში მოძრავ ფაზად გამოყენებული გვქონდა აცეტონიტრილი (CAN), რომელსაც ცაკვლევი ნივთიერების ბუნებიდან გამომდინარე შესაბამისი მოდიფიკატორები ჰქონდათ დამატებული.

1. **აცეტონიტრილი + 0,1% დიეთილამინი(DEA)** ნეიტრალური და ფუძ ბუნების მქონე ნივთიერებებისთვის.

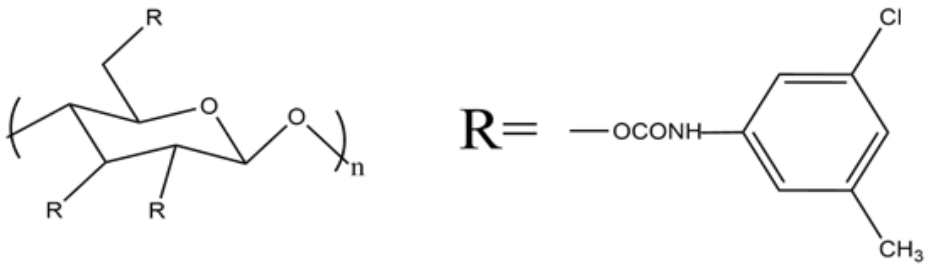
2. **აცეტონიტრილი + 0,1% ჭიანჭველმჟავა (FA)** მჟავა ბუნების ნივთიერებე-ბისთვის.

3.3 ანალიზის პირობები

საკვლევი ნივთიერებების კვლევა მიმდინარეობდა ოთახის ტემპერატურაზე (25^0 C) პირობებში, სადაც ელუენტის ნაკადის სიჩქარე 1მლ/წთ იყო, დეტექტირებას ვახდენთით ულტრაიისფეტი და ხილული დეტექტორით 254 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

3.4 გამოყენებული ქირალური ფაზები

ჩვენს ექსპერიმენტში ნივთიერებათა სკრინინგის მიზნით გამოყენებული გვქონდა 2 სვეტი. ორივე სვეტში მოთავსებული იყო ერთიდაიგივე მკვდარი მოცულობა, განსხვავებას წარმოანდგენდა ის რომ ერთ სვეტში უძრავი ფაზა კოვალენტურად იმობილიზებული, ხოლო მეორეში დაფენილი სახით იყო.



ცელულოზა ტრის (3-ქლორ-5-მეთილფენილკარბამატი)

დაფენილი და კოვალენტურად იმობილიზებული სვეტები

ნახ.2 ნაშრომში გამოყენებული ქირალური სელექტორის ფორმულა

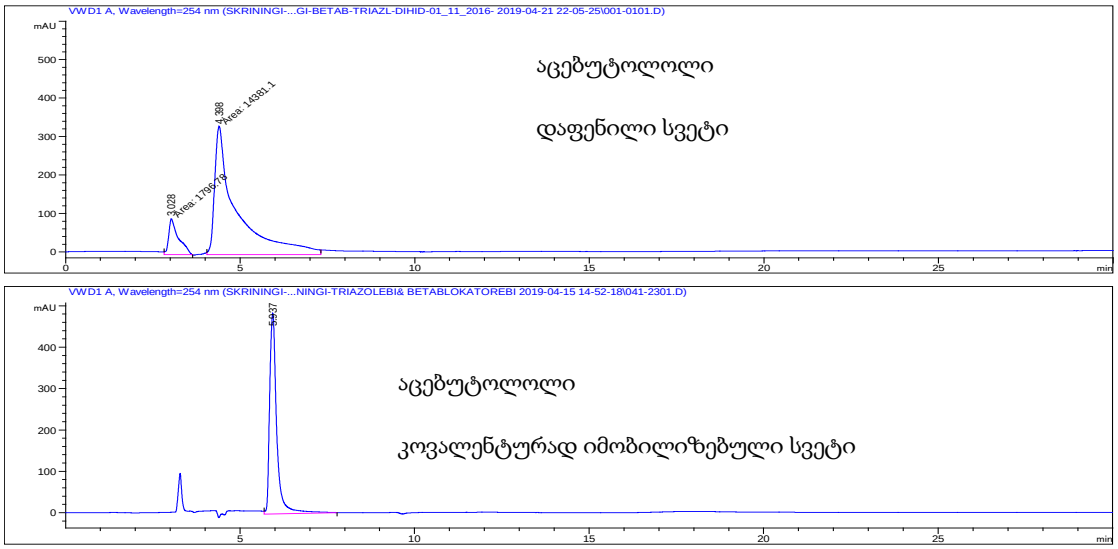
3.5 საანალიზოდ აღებული საკვლევი ნივთიერებები

ექსპერიმენტში საანალიზოდ აღებული იყო 200-ზე მეტი ფუძე, მჟავა და ნეიტრალური ბუნების მქონე ნივთიერებები, რომელთა სტრუქტურული ფორმულები წარმოდგენილია დანართ 1-ში. (გვ.27)

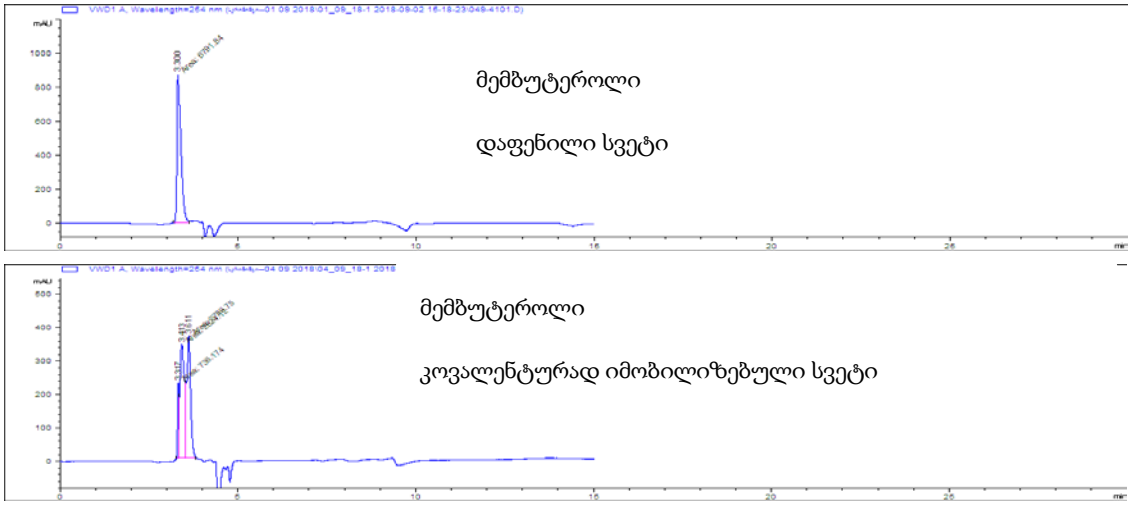
3.6 შედეგები და მათი განსჯა

3.6.1 ფუძე ბუნების ნივთიერებების შედეგების განსჯა

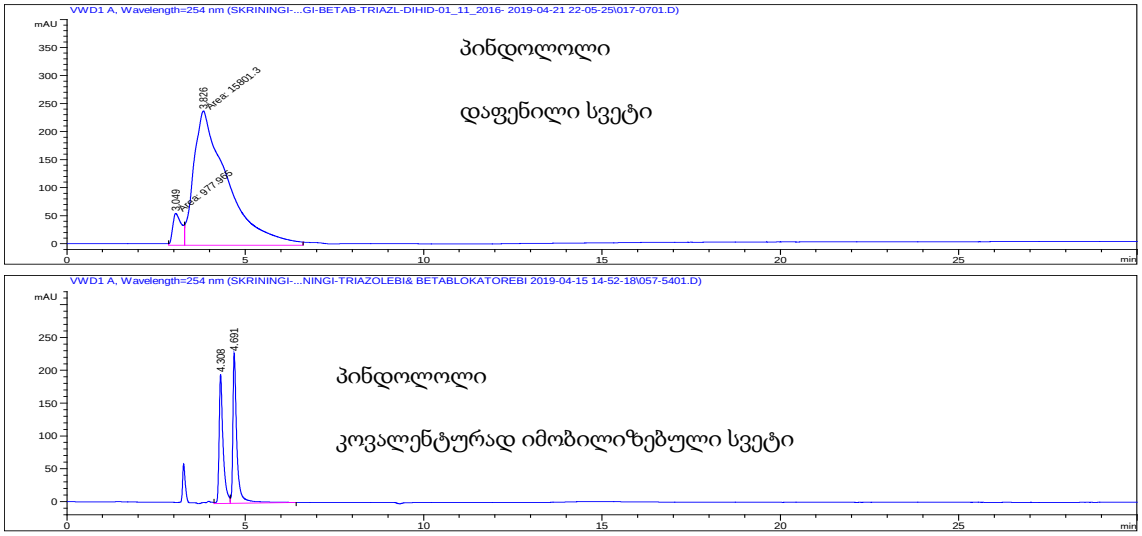
პირველ რიგში შედეგების განსჯას დავიწყებ ფუძე ბუნების ნივთიერებებით. ამ შემთხვევაში ანალიზს ვატარებდით სუფთა ACN-ში, რომელსაც დამატებული ჰქონდა 0,1% DEA, დაფენი და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე ვახდენდით დაყოფას, შემდეგ კი მიღებული შედეგების შედარებას.



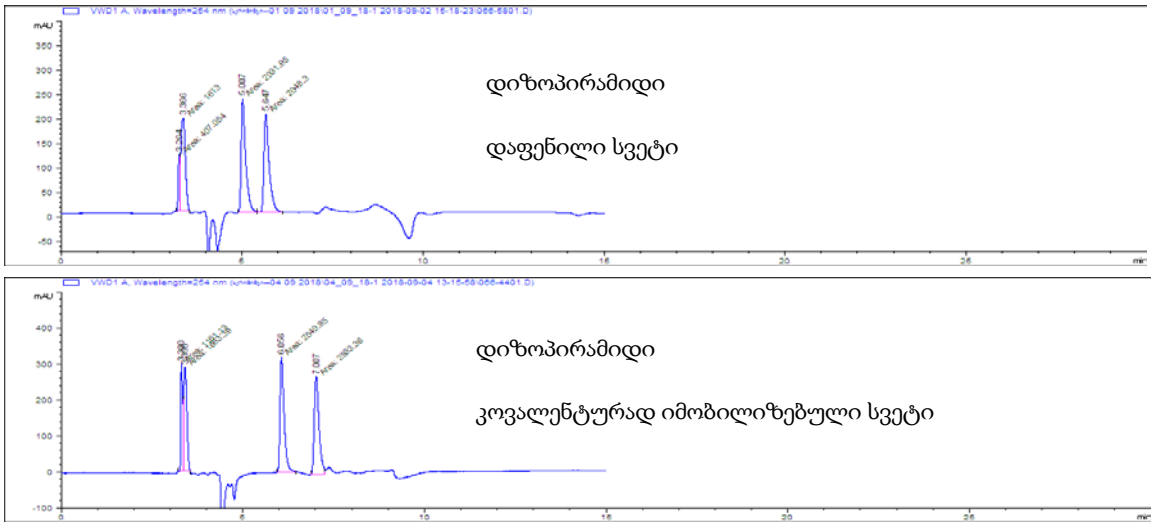
ნახ.3 აცებუტოლოლის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.



ნახ.4 მემბუტეროლის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.

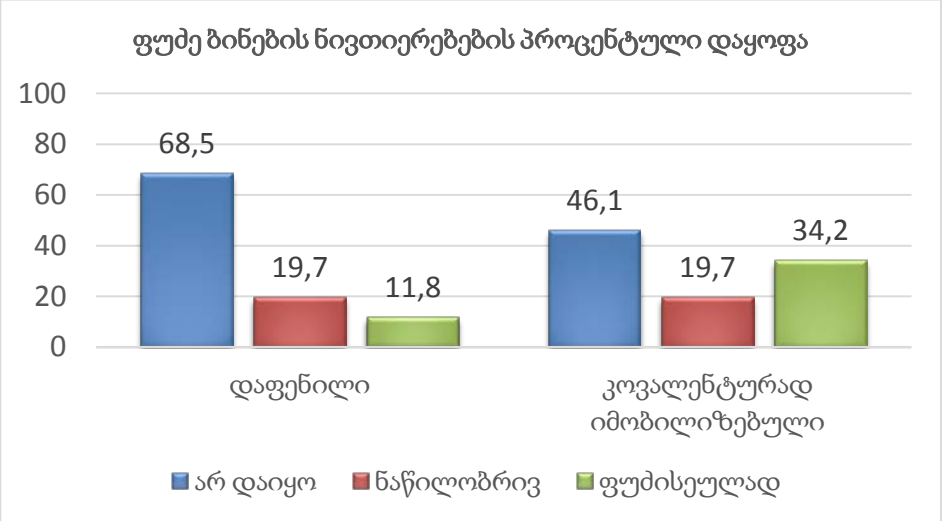


ნახ.5 პინდოლოლის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.



ნახ.6 დიზოპირამისდის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.

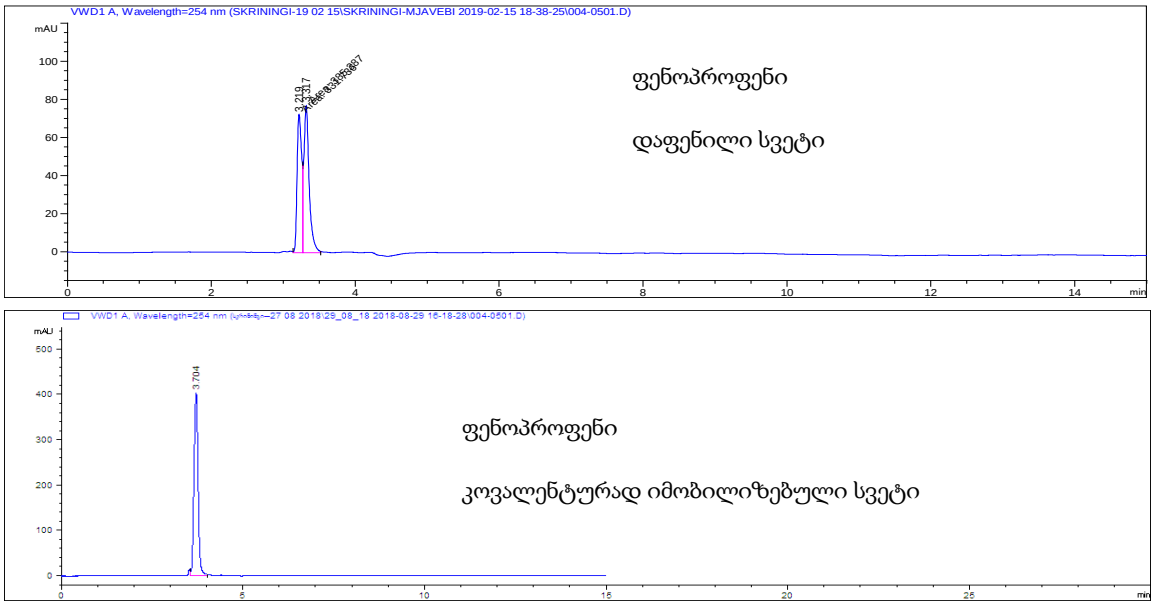
როგორც მე- 3, 4, 5 და 6 ნახაზებიდან ჩანს დაფენილ სვეტზე ნივთიერებათა დაყობა ნაკლები რაოდენობით გვქონდა და ამვდროულად განთხეული პიკები გამოდიოდა. რაც შეეხება კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტს, პიკები მეტად სიმეტრიული გამოდიოდა და პროცენტულად მეტი დაყოფა გვქონდა. (დიაგრამ 1)



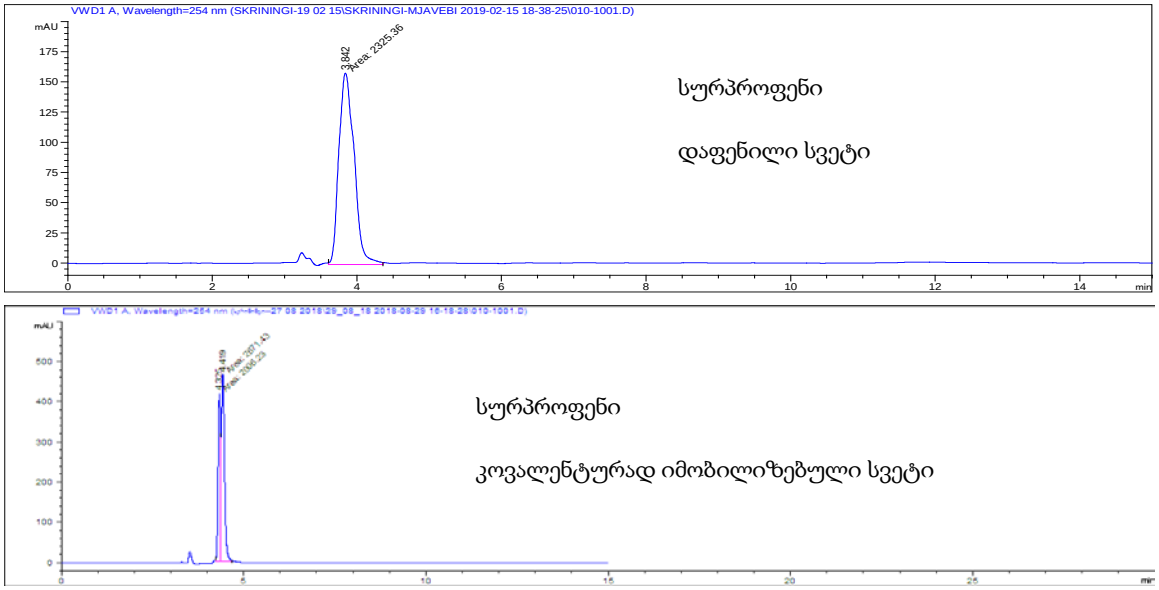
დიაგრამა 1

3.6.2 მჟავა ბუნების ნივთიერებების შედეგების განსჯა

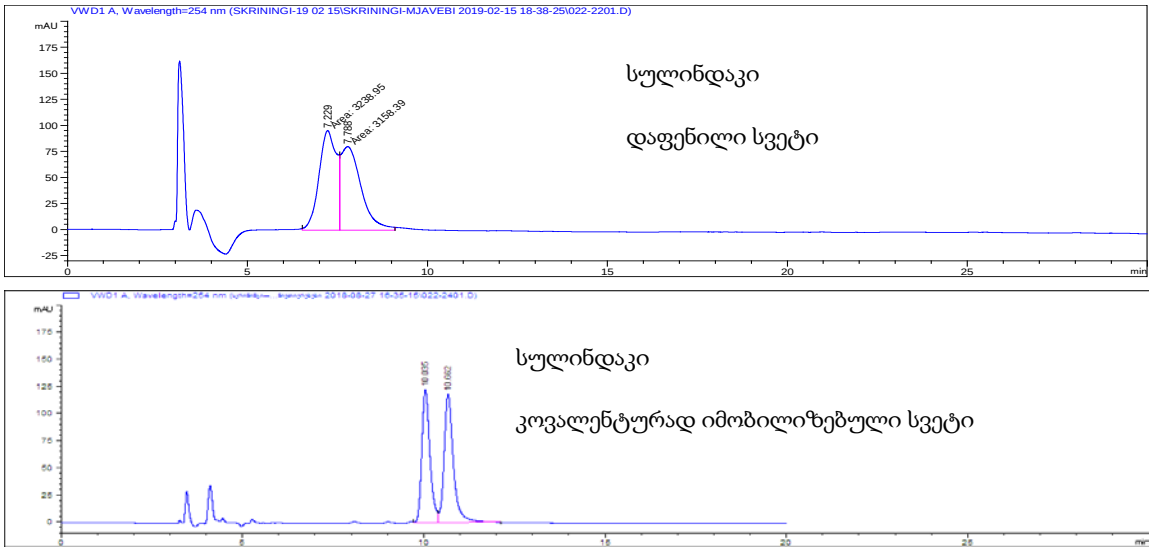
მჟავა ბუნების ნივთიერებების დაყოფას ვახდენდით იგივე სვეტებზე, განსხვავებას მოძრავ ფაზაში 0,1% FA(ჭიანჭველმჟავა) დანამატი წარმოადგენდა.



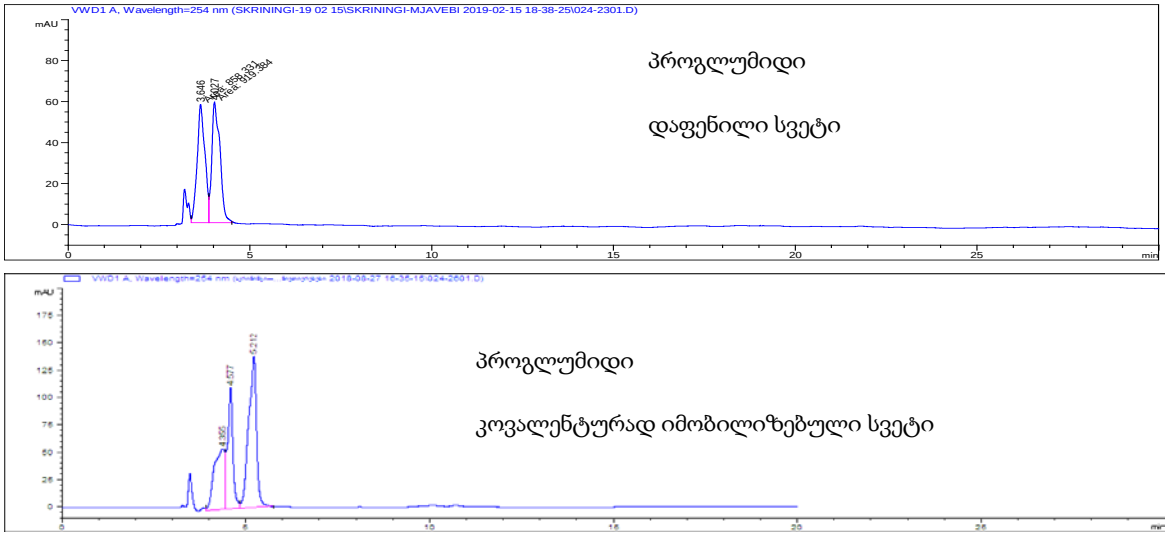
ნახ.7 ფენოპროფენის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.



ნახ.8 სურპროფენის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.

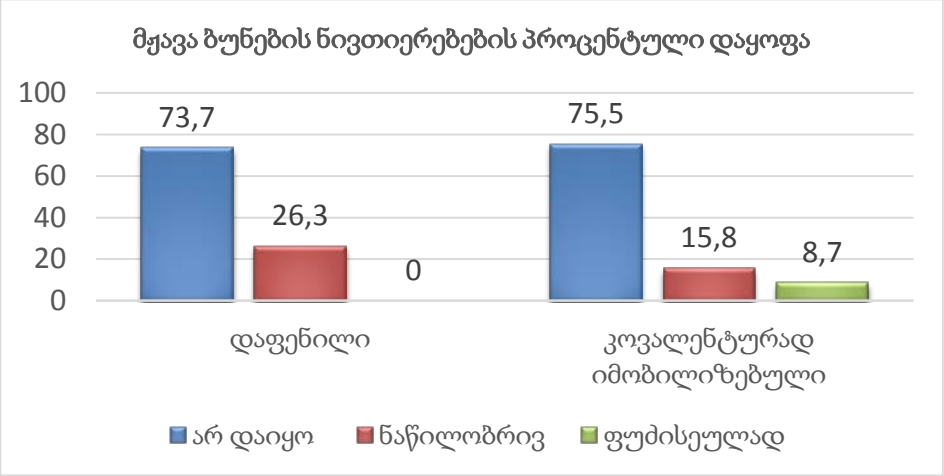


ნახ.9 სულინდაკი დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.



ნახ.10 პროგლუმიდის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.

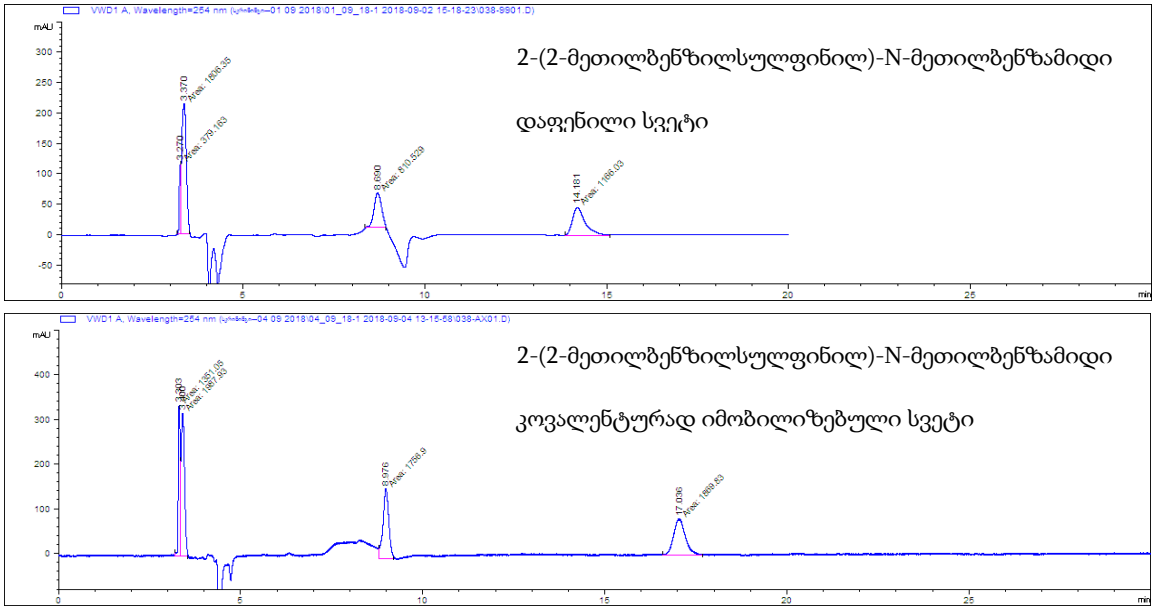
როგორც ქრომატოგრამებიდან ჩანს მჟავა ბუნების ნივთიერებების შემთხვევაში დაფენილ სვეტზე ნაწილობრივი დაყოფა პროცენტულად გაუმჯობესდა, თუმცა ფუძისეული დაყოფა არ გვქონდა, პიკები კი განთხეული აღარ იყო, როგოერც ეს ფუძე ბუნების ნივთიერებების შემთხვევაში გვქონდა. (დიაგრამა 2)



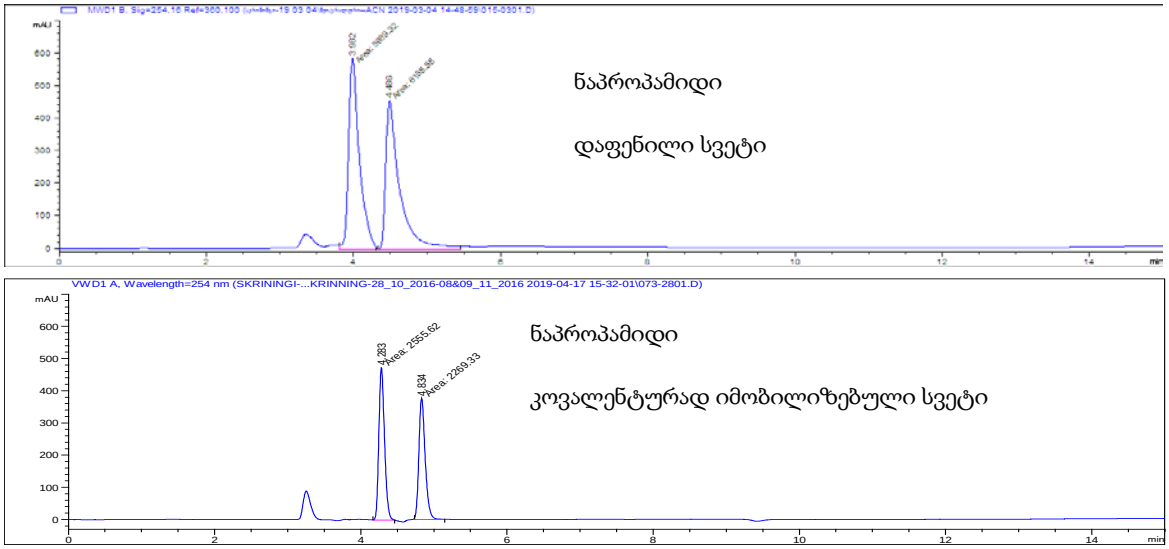
დიაგრამა 2

3.6.3 ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებები

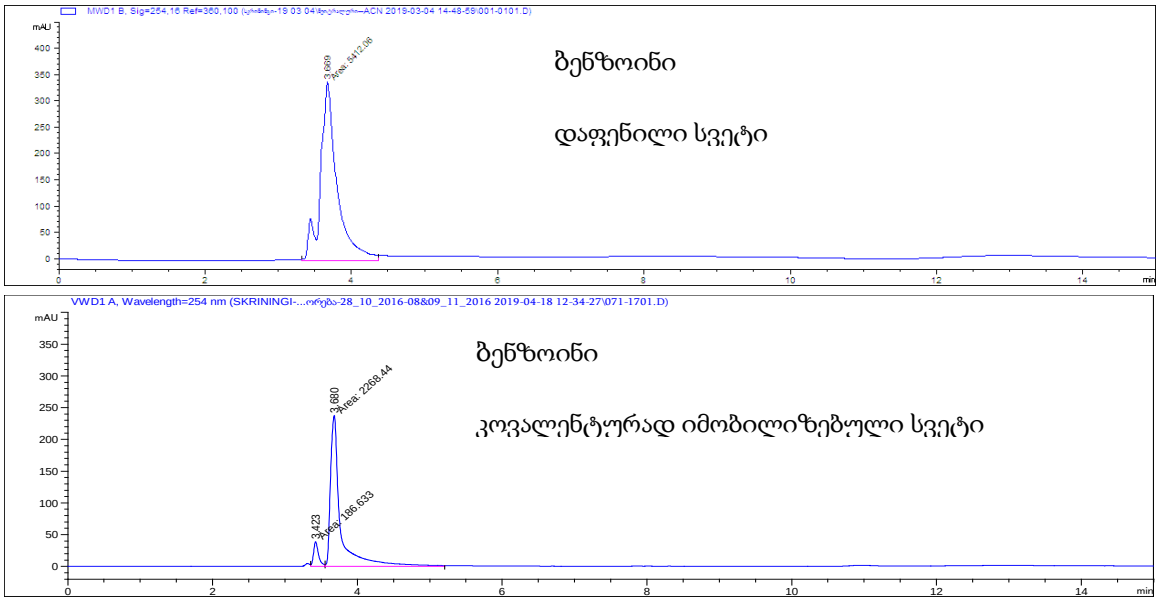
ნეირტალური ბუნების ნივთიერებების დაყოფას ვახდენდით იგივე უძრავ ფაზებში, მოძრავ ფაზას (აცეტონიტრის) დამადებული ჰქონდა 0,1% DEA.



ნახ.11 2-(2-მეთილბენზილსულფინილ)-N-მეთილბენზამიდის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.

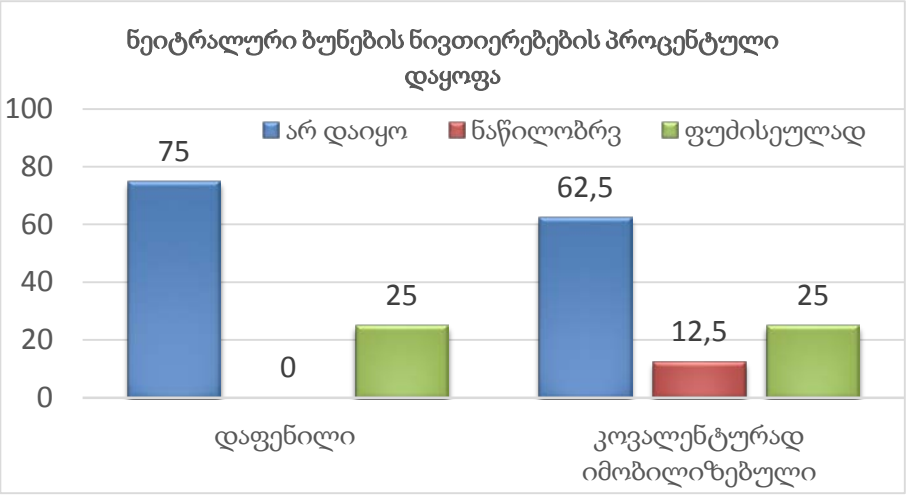


ნახ.12 ნაპროპამიდის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.



ნახ.13 ბენზოინის დაყოფა აცეტონიტრილში დაფენილ და კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტებზე.

ნახ. 11 , 12 და 13-დან კარგად ჩანს, რომ ნეიტრალური ნივთიერებების შემთხვევაში ფუძისეული დაყოფების რაოდენობა ორივე სვეტზე გათანაბრდა. (დიაგრამა 3)



დიაგრამა 3

დასკვნა

1. ფუძე ბუნების ნივთიერებები კოვალენტურად იმობილიზებულ სვეტზე დაყოფის მხრივ უკეთესი შედეგებით გამოირჩევა, ხოლო დაფენილ სვეტზე განთხეული პიკები მივიღეთ და დაყოფა ან ნაწილობრივი დაყოფა მცირე რაოდენობით გვქონდა.

2. მჟავა ბუნების ნივთიერებების შემთხვევაში დაფენილ სვეტზე ნაწილობრივი დაყოფების რაოდენობის მხრივ გაუმჯობესებული სურათი იყო, ხოლო ფუძისეული დაყოფა საერთოდ არ გვქონია. ამ შენთხვევაშიც კოვალენტურად იმობილიზებული სვეტი კვლავ უკეთესი შედეგით გამოირჩეოდა.

3. ნეიტრალური ბუნების ნითიერებების ანალიზის შედეგებზე დაკვირვებით აღმოჩნდა, რომ ფუძისეული დაყოფა ორივე სვეტზე გათანაბრდა.

4. 200-ზე მეტი ნივთიერებების კვლევის შემდეგ შეგვიძლია ვთქვათ, რომ კოვალენტურად იმობილიზებული სვეტი დადებითი შედეგების მხრივ მეტად გამოირჩევა, ხოლო დაფენილი სვეტი შეიძლება გამოყენებულ იქნას ნეიტრალური ბუნების მქონე ნივთიერებების დასაყოფად.

5. შეკავების დრო ორივე სვეტზე ერთნაირი იყო, კონკრეტული შემთხვევების გარდა სადაც სხვაობა მაქსიმუმ 1-2 წუთი იყო.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. გ. ჯიბუტი- ქირალური ნივთიერებების დაყოფის ოპტიმიზაცია მაღალეფექტურ სითხურ ქრომატოგრაფიაში პოლისაქარიდული ქირალური სტაციონარული ფაზების გამოყენებით.

2. ქ. ლომსაძე - ენანტიომერული ნარევების დაყოფის ფიზიკურ-ქიმიური მექანიზმები კაპილარულ ელექტროფორეზში და ამ მეთოდების გამოყენება ბიოსამედიცინო და ფარმაცევტულ ანალიზში; ქიმ. მეცნ. კანდ. დისერტაცია. თბილისი, 2005

3. ლ. ჭანკვეტაძე - „სითხური ქრომატოგრაფია“-სალექციო კურსი.

4. მ.რუხაძე -,, ნივთიერებათა ანალიზის ქრომატოგრაფიული მეთოდები'' სალექციო კურსი

5. რ. კაკავა - ახალი ქირალური სულფოქსიდების სინთეზი, ათი დაყოფა მაღალეფექტური სითხური ქრომატოგრაფიის მეთოდით და ქირალური გამოცნობის მოლეკულური მექანიზმების კვლევა

6. სალექციო კურსი - ,,ნარევთა დაყოფის ინსტრუმენტული მეთოდები''

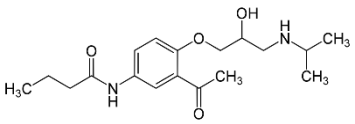
7. Cotton H. Elebring T. Larson M. Li L. Sorensen H. Uge S.Von. Asymetric synthesis ofesomeprazole, Tetrahedron: Asymetry. 2002. Issue 11. 3819-3825.

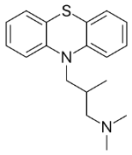
8. Ettre L.S. M.S. Tswett and the invention of chromatography. LCGC North America. 2003.Volume 21 Issue 5.

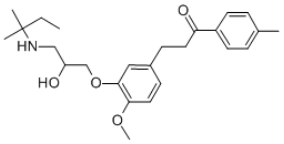
9. Liquid Chromatography Fundamentals and Instrumentation. Fanali S. Haddad P.R. PooleC. Schoenmakers P. Lloyd D. Waltham USA. Elsevier.

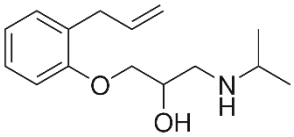
დანართი №1 საკვლევი ნივთიერებების სტრუქტურული ფორმულები

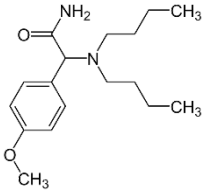
ფუძე ბუნების ნივთიერებები

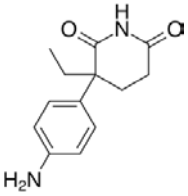

აცებუტოლოლი

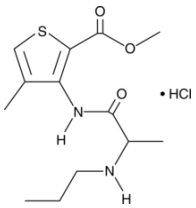

ალიმემაზინი

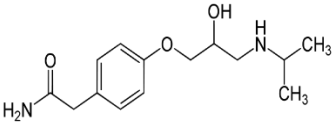

ალპრაფენონი

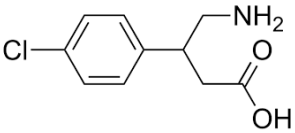

ალპრენოლოლი

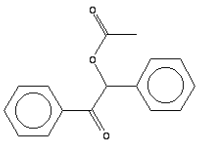

ამბუცეტამიდი

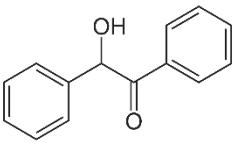

ამინოგლუთეთიმიდი

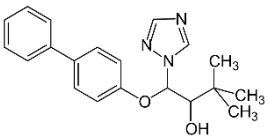

არტიკაინი

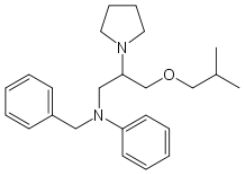

ატენოლოლი

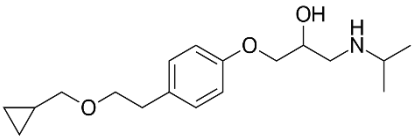

ბაკლოფენი

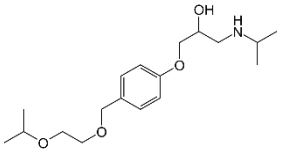

ბენზოინის აცეტატი

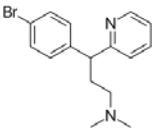

ბენზოინი

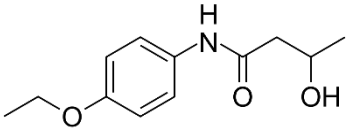

ბიტეტრანოლი

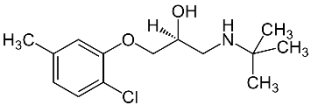

ბეპრიდილი

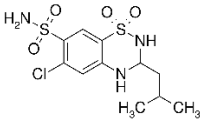

ბეტაქსოლოლი

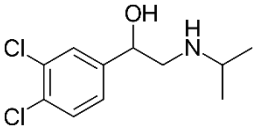

ბისოპროლოლი

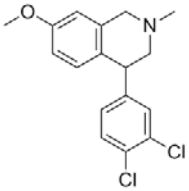

ბრომფენირამინი

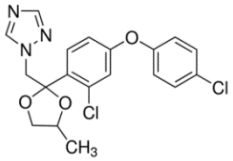

ბუცეტინი

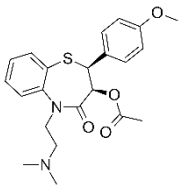

ბუპრანოლოლი

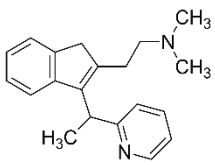

ბუთიზიდი

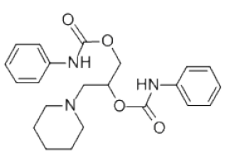

დიქლორიზოპრენალინ

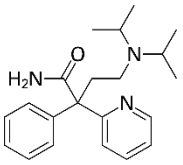

დიკლოფენსინი


დიფენოკონაზოლი

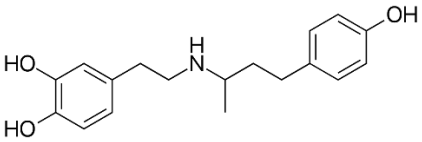

დილტიაზემი


დიმეთინდენი

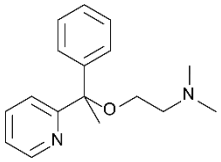

დიპეროდონი



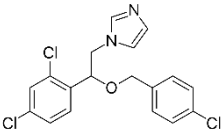
დიზოპირამიდი



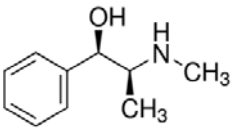
დობუტამინი



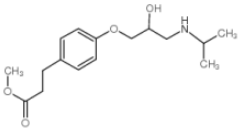
დოქსილამინი



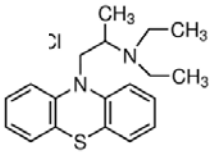
ეკონაზოლი



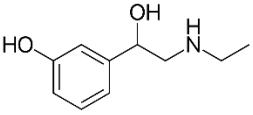
ეფედრინი



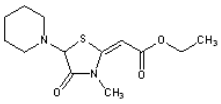
ესმოლოლი



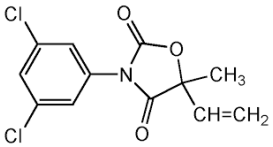
ეთოპრომაზინი



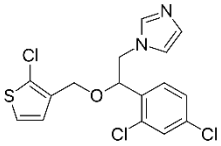
ეთილეფრინი



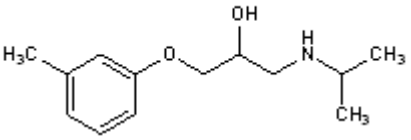
ეთოზოლინი



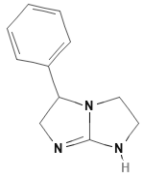
ვინკლოზოლინი



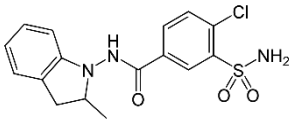
თიოკონაზოლი



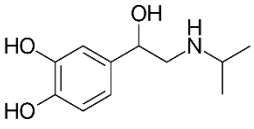
ტოლიპროლოლი



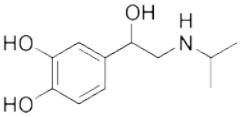
იმაფენი



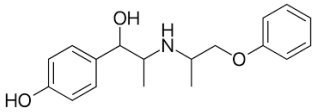
ინდაპამიდი



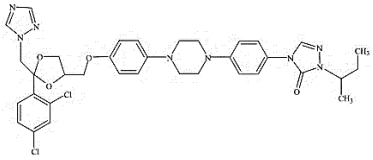
იზოპრენალინი



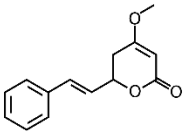
იზოპროტერენოლი



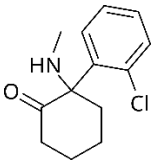
იზოქსუპრინი



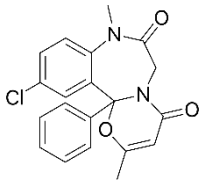
იტრაკონაზოლი



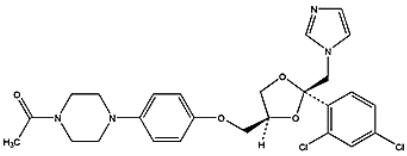
კავაინი



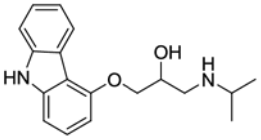
კეტამინი



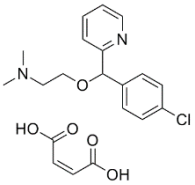
კეტაზოლამი



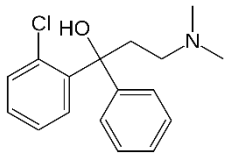
კეტოკონაზოლი



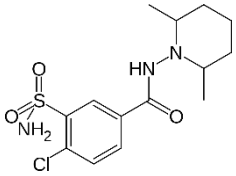
კარაზოლოლი



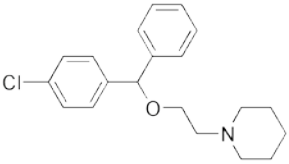
კარბინოქამინი



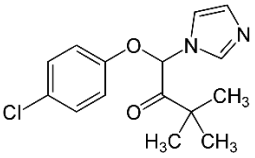
კლოფედანოლი



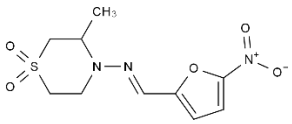
კლოპამიდი



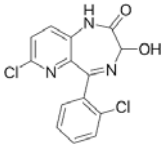
კლოპერასტინი



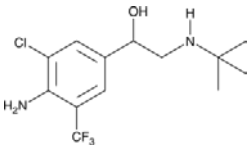
კლიმბაზოლი



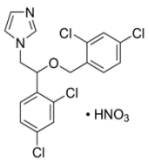
ლამპიტი



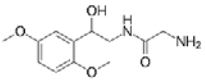
ლოპირაზეპამი

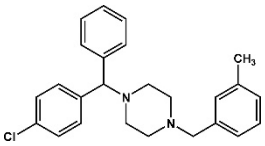


მაბუტეროლი

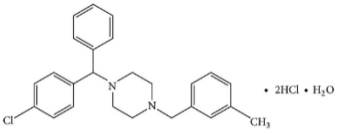


მიკონაზოლიმიდოდრინი

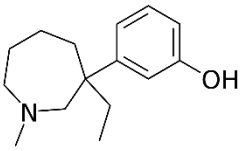




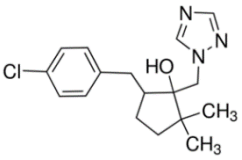
მეკლიზინი



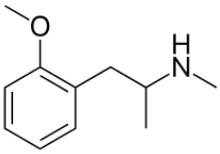
მეკლიზინი



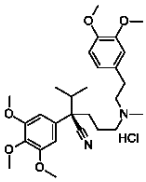
მეპტაზინოლი



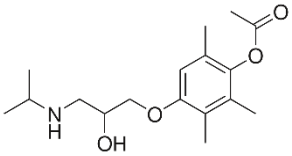
მეტკონაზოლი



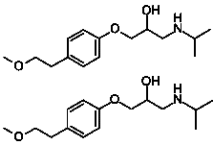
მეთოქსიფენამინი



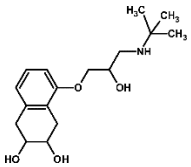
მეთოქსივერაპამილი



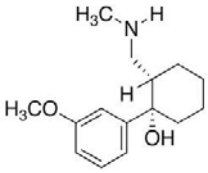
მეთიპრანოლოლი



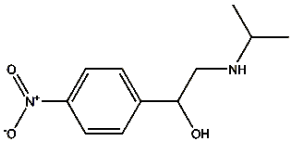
მეთოპროლოლის



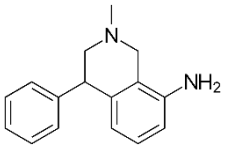
ნადოლოლი



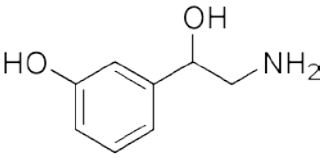
ნ- დესმეთილ ტრამადოლი



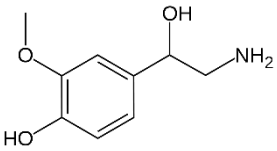
ნიფენალოლი



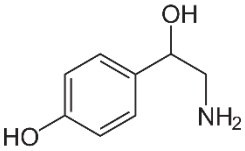
ნომიფენსინი



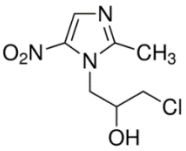
ნორფენეფრინი



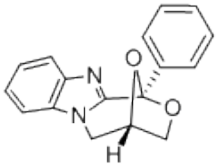
ნორმეთანეფრინი



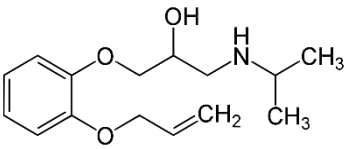
ოკტოპამინი



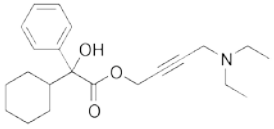
ორნიდაზოლი



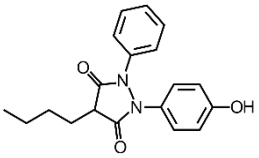
ოქსაპადოლი



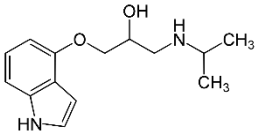
ოქსპრენოლოლი



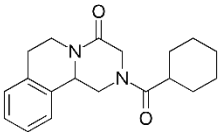
ოქსიბუტინი



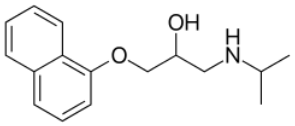
ოქსიფენბუტანოლი



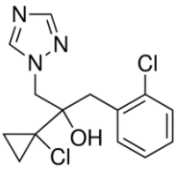
პროპრანოლოლი



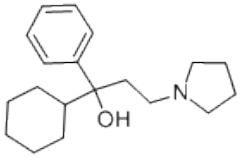
პროთიოკონაზოლი



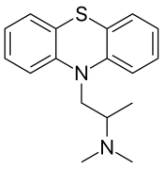
პინდოლოლი



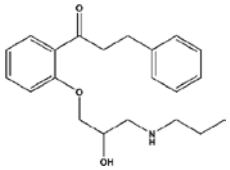
პრაზიქუანტელი



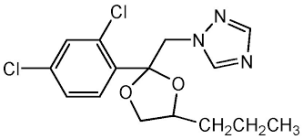
პროციკლიდინი



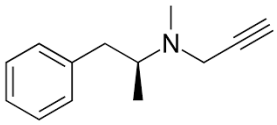
პრომეთაზინი



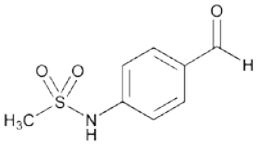
პროპაფენონი



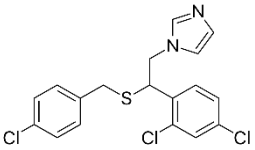
პროპიკონაზოლი



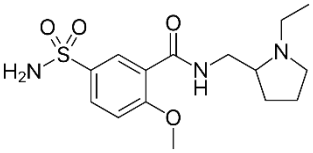
სელიგილინი



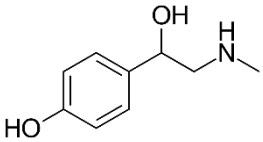
სოტალოლი



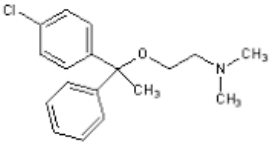
სულკონაზოლი



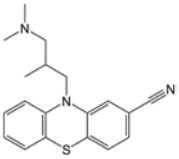
სულპირიდი



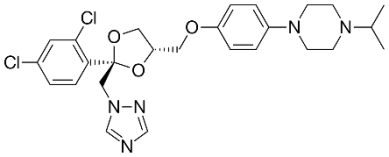
სინეფრინი



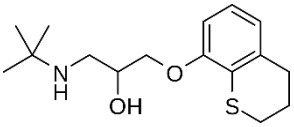
სისტრალი



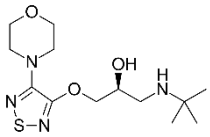
ციამემაზინი



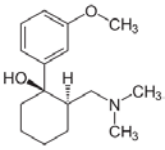
ტერკონაზოლი



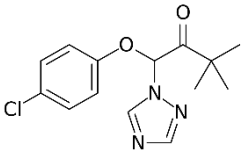
ტერტატოლოლი



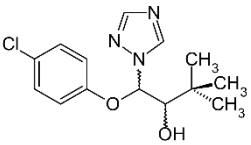
თიმოლოლი



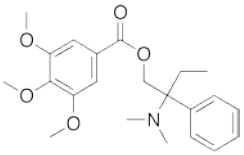
ტრამადოლი



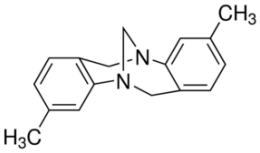
ტრიადიმეფონი



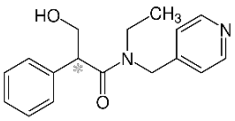
ტრიადიმენოლი



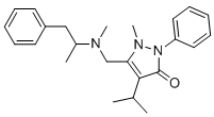
ტრიმებუტინი



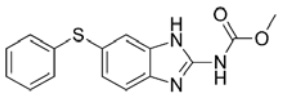
ტროგერის ფუძე



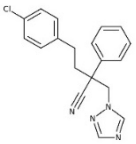
ტროპიკამიდი



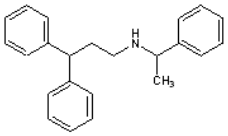
ფამპროფაზონი



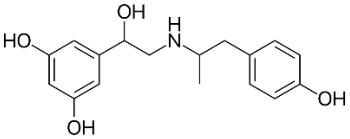
ფენბენდაზოლი



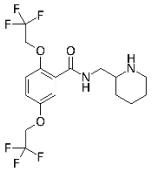
ფენბუნკონაზოლი



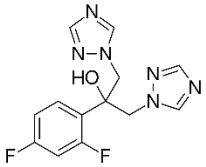
ფენდილინი



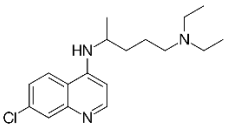
ფენოტეროლი

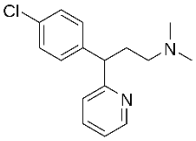


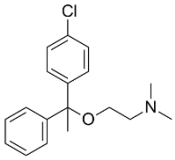
ფლეკაინიდი

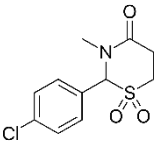


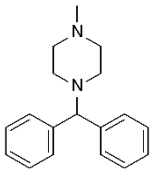
ფლუკონაზოლი

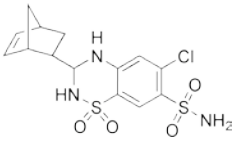

ქლოროქუინი

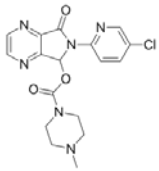

ქლორფენამინი

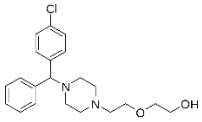

ქლორფენოქსამინი


ქლორმეზაზონი

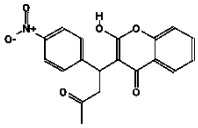

ციკლიზინი

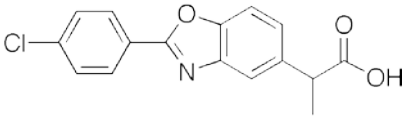

ციკლოთიაზიდი

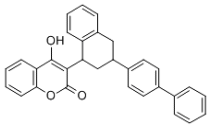

ცოპიკლონი

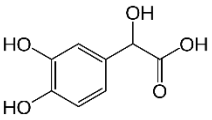

ჰიდროქსიცინი

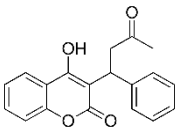
მჟავა ბუნების ნივთიერებები

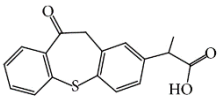

აცენოკუმარინი

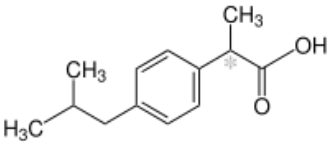

ბენოქსაპროფენი

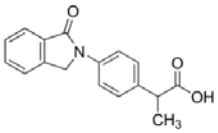

დიფენაკომი

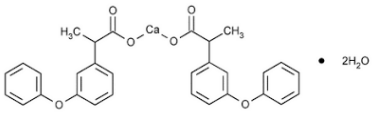

3,4-დიჰიდრონუშის მჟავა

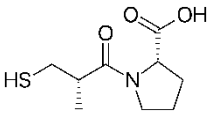

ვარფარინი

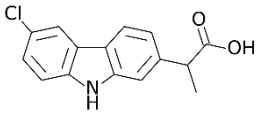

ზოლტოპროფენი

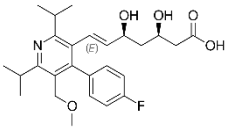

იბუპროფენი

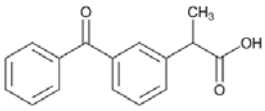

ინდოპროფენი

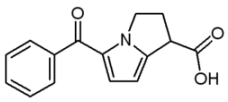

ფენოპროფენი

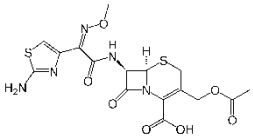

კაპტოპრილი

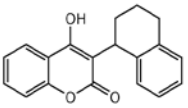

კარპროფენი

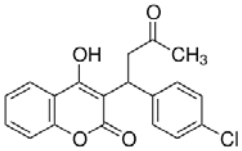

კერვასტატი

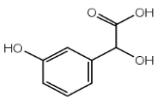

კეტოპროფენი

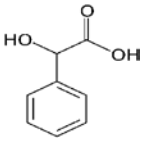

კეტოროლაკი

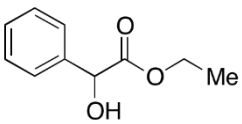

კეფოტაქსიმი

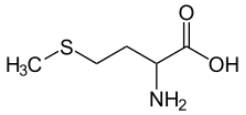

კუმატეტრალი


კუმაქლორი

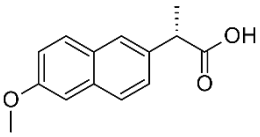

მ-ჰიდროქსინუშის მჟავა


ნუშის მჟავა

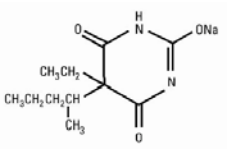

ნუშის მჟავის ეთილის ესთერი



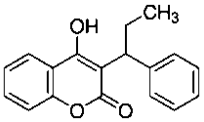
მეთილსულცინის მჟავა



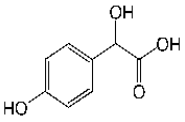
ნაპროქსენი



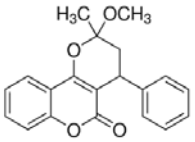
ნემბუტალი



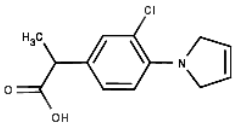
პ-ქლორ ფენპროკოუმონი



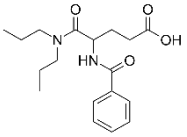
პ-ჰიდროქსი ნუშის მჟავა



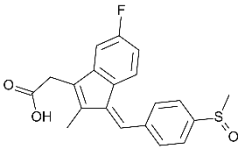
პინაკუმარინი



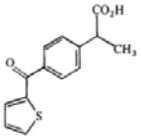
პირპროფენი



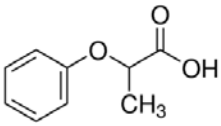
პროგლუმიდი



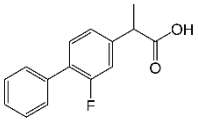
სულინდაკი



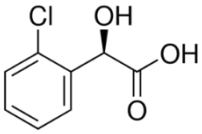
სულპროფენი



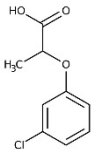
2-ფენოქსიპროპიონის მჟავა



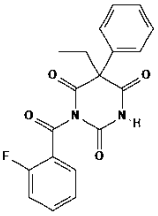
ფლურბიპროფენი



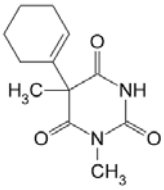
2-ქლორნუშის მჟავა



2 (3-ქლორფენოქსი)პროპიონის მჟავა

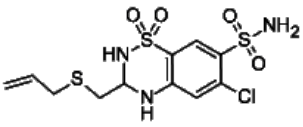


ჰალონალი

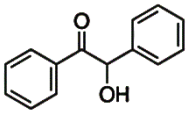


ჰექსობარბიტალი

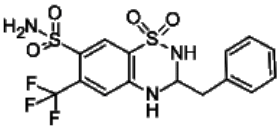
ნეიტრალური ბუნების ნივთიერებები



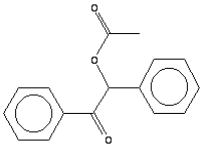
ალთიაზიდი



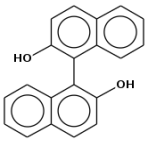
ბენზოინი



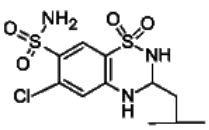
ბენდროფლუმეთიაზიდი



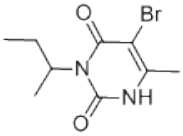
ბენზოინის აცეტატი



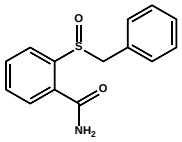
ბინაფტოლი



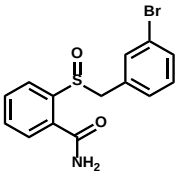
ბუთიზიდი



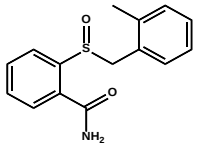
ბრომაცილი



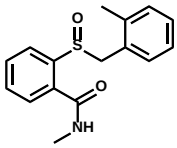
2-(ბენზილსულფინილ) ბენზამიდი



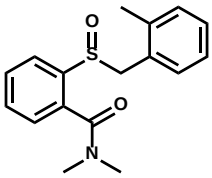
2-(3-ბრომბენზილსულფინილ) ბენზამიდი



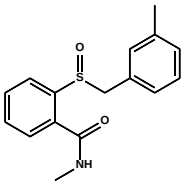
2-(2-მეთილბენზილსულ-
ფინილ) ბენზამიდი



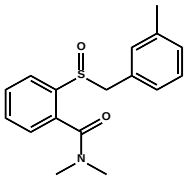
2-(2-მეთილბენზილსულ-
ფინილ)-N-მეთილბენზამიდი



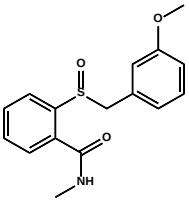
2-(2-მეთილბენზილსულფი-
ნილ)-N,N -დიმეთილბენზამიდი



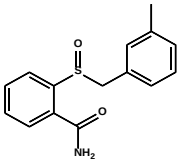
2-(3-მეთილბენზილსულფი
ნილ)-N-მეთილბენზამიდი



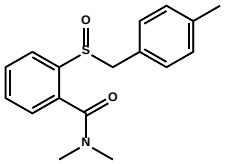
2-(3-მეთილბენზილსულფი-
ნილ)-N,N -დიმეთილბენზამიდი



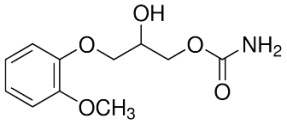
2-(3-მეთოქსილბენზილსულფი-
ნილ)-N-მეთილბენზამიდი



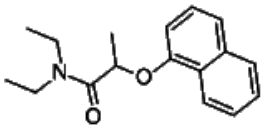
2(3-მეთილბენზინსულფინილ)
ბენზამიდი



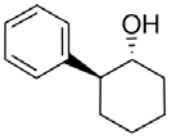
2-(4-მეთილბენზილსულფინილ)
N,N-დიმეთილბენზამიდი



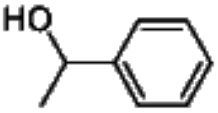
მეთოკარბამოლი



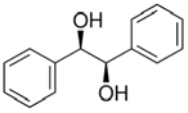
ნაპროპამიდი



ტრანს-2-ფენილციკლო
ჰექსანოლი



1-ფენილეთანოლი



ჰიდრობენზოილი