Farmacie 6/05 14.11.2005 15:40 Stránka 256
proLékaře.cz | 16.5.2024

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 6 – LISTOPAD 2005

INTERKONVERZIA STEREOCHEMICKY NESTÁLYCH CHIRÁLNYCH LIEČIV – VYUŽITIE CHROMATOGRAFICKÝCH TECHNÍK NA ŠTÚDIUM ENANTIOMERIZÁCIE, VÝPOČET TERMODYNAMICKÝCH PARAMETROV ČASŤ I. – TEORETICKÉ ASPEKTY

FEDURCOVÁ A., LEHOTAY J., ČIŽMÁRIK J.[1]

Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Katedra analytickej chémie, SR
[1]Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie, SR

SÚHRN

Interkonverzia stereochemicky nestálych chirálnych liečiv - využitie chromatografických techník na štúdium enantiomerizácie, výpočet termodynamických parametrov
Časť I: Teoretické aspekty

Táto práca opisuje teoretickú stránku procesu enantiomerizácie. Vysvetľuje pojem „enantiomerizácia“ a charakterizuje jej základné črty (vznik platá). Venuje sa aj komplikáciám, ktoré tento jav spôsobuje, či už z analytického alebo farmakologického hľadiska. Definuje spôsoby výpočtu energetickej bariéry enantiomerizácie podľa metódy použitej na separáciu racemických zmesí (metóda zastavenia prietoku alebo dynamická chromatografia). Ďalej opisuje matematické modely používané pri dekonvolúcii chromatografických záznamov. Pri dynamických metódach nie je možné bez počítačom asistovanej dekonvolúcie namerané chromatografické záznamy kvantitatívne vyhodnotiť, a teda aj výpočet termodynamických parametrov nie je možný.

K ľ ú č o v é s l o v á: enantiomerizácia – racemizácia – interkonverzia – konfiguračne nestále liečivá – rýchlostné konštanty

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 256–261

SUMMARY

Interconversion of Stereochemically Unstable Chiral Drugs: Utilization of Chromatographic Techniques for the Study of Enantiomerization, Calculation of Thermodynamic Parameters
Part I: Theoretical Aspects

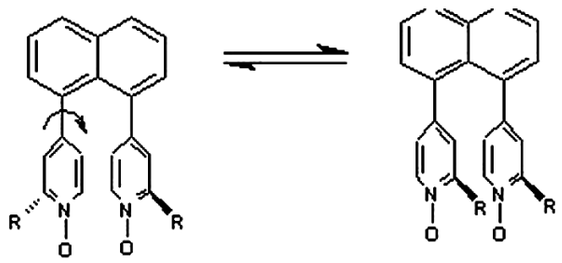
The paper explains the theoretical aspects of the process of enantiomerization and describes its characteristic features (generation of a plateau). In addition, some complications are presented that are produced by enantiomerization either from analytical or pharmacological points of view. It also defines the way of how to calculate energy barriers of enantiomerization according to the methods used for the separation of racemic mixtures (stopped-flow or dynamic chromatography). Mathematic models useful in deconvolution of chromatograms are also described. With the use of dynamic methods it is not possible to quantitatively evaluate the obtained chtromatograms and calculate thermodynamic parameters without computer-assisted deconvolution.

K e y w o r d s: enantiomerization – racemization – interconversion – configuration unstable drugs – kinetic rate constants

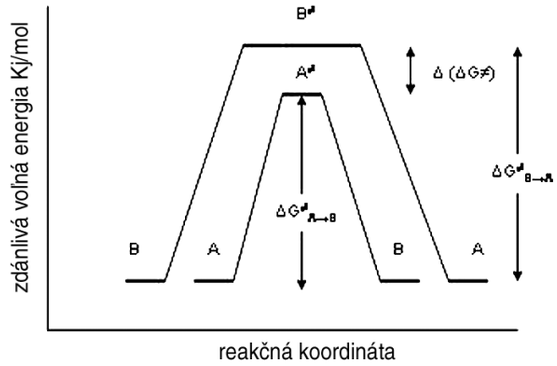
Čes. slov. Farm., 2005; 54, 256–261 *Má*

Je všeobecne známe, že chirálne látky môžu existovať vo viacerých formách, ktoré sa navzájom líšia priestorovým usporiadaním. Ak je energetická bariéra pre prechod z jednej formy na druhú relatívne nízka, môže sa stať, že pôvodne čistá enantiomérna forma sa samovoľne, resp. veľmi malou zmenou vonkajších podmienok konvertuje na inú, čím sa v prípade liečiv môže úplne zmeniť výsledný terapeutický efekt. Procesy priestorovej premeny enantiomé-

proLékaře.cz | 16.5.2024



Obr. 1. Enantiomerizácia a chirálnych 2,2'-disubstituovaných 1,8-bis(4,4'-dipyridyl)naftalénov
Atropizoméry sa vyskytujú ako ekvimolárna zmes syn - a anti – izomérov, interkonverzia nastáva veľmi rýchlo už pri laboratórnej teplote[1)].



Obr. 2. Diagram reakčnej koordináty pre interkonerziu enantiomérov A→B a B→A [2)]

rov sa všeobecne označujú ako interkonverzia. Interkonverzia enantiomérov je daná konfiguračnou nestabilitou štruktúry niektorých chirálnych látok a vychádza z prirodzenej snahy látok existovať v stave s najnižšou energiou. Pre štúdium tohto javu sa používajú bežne dostupné separačné chromatografické techniky a zároveň bol nevyhnutný vývoj nových počítačových programov pre výpočet termodynamických parametrov interkonverzie.

Konfiguračná stabilita chirálnych liečiv

Konfiguračná stabilita niektorých chirálnych liečiv je veľmi dôležitá z farmaceutického a farmakologického hľadiska, pretože množstvo biochemických procesov je riadených a kontrolovaných práve stereochemicky. Jednotlivé enantioméry môžu v chirálnom prostredí vykazovať rôznu farmakologickú, farmakodynamickú a toxickú aktivitu, a tým aj výsledný terapeutický efekt môže byť rôzny. Konfiguračná nestabilita enantiomérov vedie k rotácii jednotlivých funkčných skupín (resp. častí molekuly) okolo chirálneho centra (atómu uhlíka, príp. osi chirality), ako je znázornené na obrázku 1. Stereolabilná molekula liečiva si v danom prostredí „hľadá" energeticky najvýhodnejší stav, čím sa môže úplne zmeniť jej priestorové usporiadanie. Následky takejto priestorovej reorganizácie molekuly liečiva môžu viesť od straty žiadaného terapeutického efektu (v tom lepšom prípade) až k jeho negatívnym kvalitatívnym zmenám.

Stereolabilita chirálnych liečiv a z nej vyplývajúce zmeny v priestorovom usporiadaní molekuly viedli k definovaniu pojmu interkonverzia. Pojem interkonverzia enantiomérov zahŕňa množstvo reakcií charakterizujúcich špecifické prípady stereopremeny konfiguračne nestálych zlúčenín, ako sú: racemizácia, enantiomerizácia, epimerizácia, izomerizácia, atď., povaha procesov je zrejmá už z ich názvov. Z farmakologického hľadiska je podstatné, či interkonverzia je podmienená prítomnosťou chirálneho prostredia, t.j. nastáva aj počas prítomnosti liečiva v tele, čo je ťažko ovplyvniteľné. Je dôležité, či interkonverzia liečiv nastáva počas doby ich skladovania, čo ovplyvňuje čistotu enantiomérnych liečiv od ich výroby až kým sa nedostanú do rúk pacienta. V tomto prípade je možné tomuto javu zabrániť, napríklad voľbou vhodnej liekovej formy či pomocných látok. Predaj a používanie liečiv v racemickej forme nie je zakázaný, ale je veľmi obmedzený, pričom sa vyžadujú rozsiahle informácie o ich stereochémii a konfiguračnej stabilite.

Stabilita liečiv, ktoré sa používajú ako čisté enantioméry, je spojená s energetickou bariérou potrebnou na prekonanie tranzitného stavu pri interkonverzii (obr. 2). Vzrastajúce nároky na stereochemickú bezpečnosť liečiv podmienili rýchly vývoj nových techník, pomocou ktorých je možné určiť energetickú bariéru a rýchlostné konštanty interkonverzie, čím je možné predpovedať stereochemickú stabilitu liečiva. Najčastejšie študované procesy sú racemizácia, t.j. ireverzibilná transformácia enantiomérov na racemickú zmes, (+) al. (-)→(±), a enantiomerizácia, t.j. reverzibilná premena jednej formy enantioméru na druhú, prípadne naopak: (+)↔(-) [3)].

Chromatografické techniky používané na štúdium interkonverzie

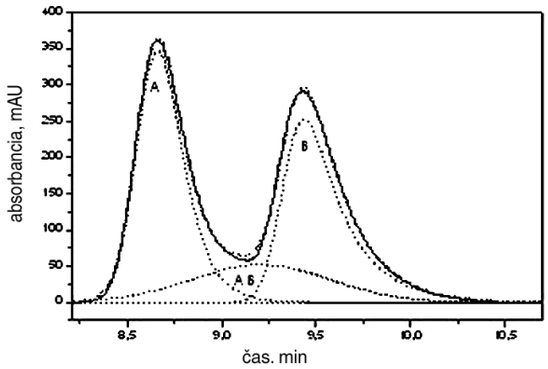
Na štúdium interkonverzie sa používajú enantioselektívne separačné metódy:
- plynová chromatografia (GC) [4–7, 9–11, 13–20, 23–28, 30, 31, 64, 67, 69)],
- vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC) [3, 8, 29, 32–50, 59–62)],
- superkritická fluidná chromatografia (SFC) [2, 51, 52)],
- planárna chromatografia (PC) [53)]
- kapilárna elektroforéza (CE) [21, 22, 54, 70)],
- micelárna elektrokinetická chromatografia (MEKC) [5, 12, 55)],
- nukleárna magnetická rezonancia (NMR) [1, 20, 28, 56, 57, 59, 71, 72)].

Chirálne liečivá s energetickou bariérou enantiomerizácie v rozmedzí 80–150 kJ.mol^{-1} je možné študovať použitím GC resp. SFC, látky s energetickou bariérou interkonverzie 50–100 kJ.mol^{-1} sú vhodné pre HPLC a CE [51)].

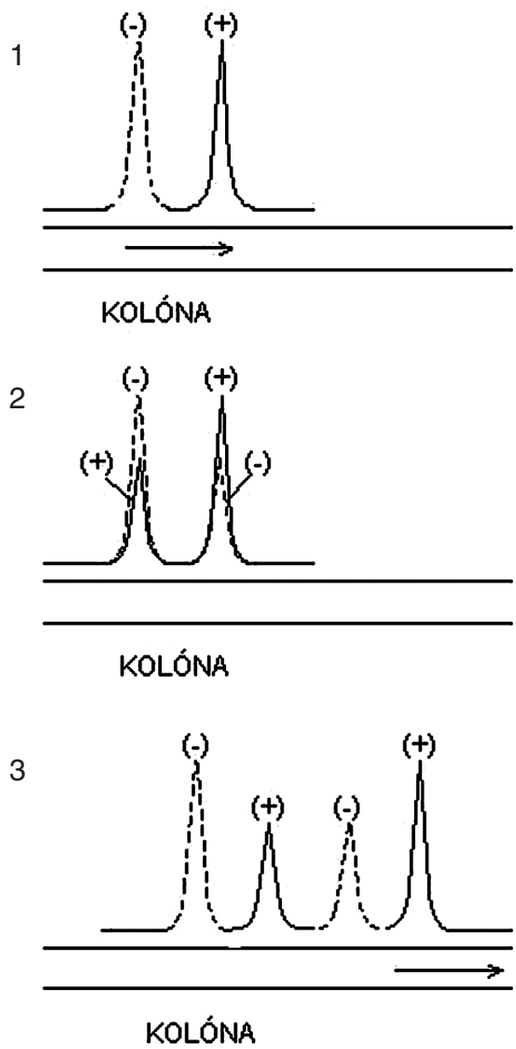
Metódy používané v chromatografii

Dôležitým aspektom interkonverzie enantiomérnych liečiv je práve časový rozsah tohto fenoménu. Z tohto hľadiska možno chromatografické metódy rozdeliť na:

proLékaře.cz | 16.5.2024



Obr. 3. Profil píkov (plná čiara) počas enantiomerizácie v dynamickej chromatografii
Počítačom asistovaná dekonvolúcia (znázornená prerušovanou čiarou) umožňuje rozlíšiť tzv. reakčnú zónu (racemát A'B') od píkov pre jednotlivé enantioméry (A a B).



Obr. 4. Statická metóda (stopped-flow)
1. Nadávkovanie enantioméru (resp. racemátu) do chromatografickej kolóny
2. Zastavenie prietoku mobilnej fázy – nastáva interkonverzia enantiomérov
3. Obnovenie prietoku cez chromatografickú kolónu

Dynamické (D) – Podmienkou je, aby separácia enantiomérov a ich interkonverzia boli navzájom simultánne a konkurenčné procesy. Rýchlosť interkonverzie je porovnateľná s rýchlosťou separácie, chromatografickú kolónu si možno predstaviť ako chemický reaktor a súčasne ako separačné zariadenie. Na chromatografickom zázname (obr. 3) sa tieto dva paralelné procesy prejavia vznikom tzv. platá medzi dvoma píkmi, pričom pík eluujúci ako prvý sa vyznačuje chvostovaním a na druhom možno pozorovať predvoj. Enatiomerizácia v kolóne počas separácie spôsobuje komplikácie, pretože zvýšiť rozlíšenie jednotlivých enantiomérov nie je možné zmenou chirálnej stacionarnej fázy či optimalizáciou chromatografického separačného systému a separačných podmienok [8]. Charakteristický elučný profil píkov počas interkonverzie závisí od teploty a rýchlosti prietoku mobilnej fázy, pričom pri príliš vysokej teplote alebo prietoku dochádza ku kolapsu, na chromatograme pozorujeme iba jeden pík. Tento jav je dôkazom toho, že interkonverzia enantiomérov je z časového hľadiska oveľa rýchlejšia ako ich separácia v danom chromatografickom systéme [51].

Interkonverzia v statickom systéme – počas separácie je interkonverzia potlačená, t.j. enantiomerizácia je pomalšia ako separácia. Princípom metódy je zastavenie prietoku mobilnej fázy (v angl. stopped-flow) cez chromatografickú kolónu na určitý časový interval. Počas tejto doby dochádza k enantiomerizácii, resp. racemizácii enantiomérov. Výhodou je, že podmienky interkonverzie je možné do určitej miery ovplyvniť, napríklad zvýšením (resp. znížením teploty), dobou pobytu v kolóne, kým v dynamickej chromatografii sú striktne určené chromatografickými podmienkami separácie. Jednotlivé stupne tejto techniky sú znázornené na obrázku 4. Podmienkou pre aplikáciu tejto metódy je kvantitatívna separácia racemátu na jednotlivé enantioméry.

Tieto techniky sa používajú na študovanie chemických reakčných procesov, ktoré sa uskutočňujú v chromatografickej kolóne a umožňujú určiť vplyv chirálneho selektora na proces interkonverzie. V prítomnosti chirálnej stacionárnej fázy môže byť rýchlosť intekonverzie pre oba enantioméry rovnaká – resp. rôzna. V niektorých publikovaných článkoch [52, 61, 62] bol pozorovaný inhibičný efekt chirálnej stacionárnej fázy na interkonverziu v dôsledku vzniku komplexov medzi enantiomérom a chirálnym selektorom.

Výpočet termodynamických parametrov

Pri výpočte termodynamických parametrov sa musí brať do úvahy charakter interkonverzie, konkr. enantiomerizácia je reakciou prvého poriadku (obr. 5). Pre rýchlostnú konštantu enantiomerizácie platí, že sa rovná polovici rýchlostnej konštanty racemizácie [3].

Výpočet rýchlostnej konštanty je v oboch systémoch rozdielny:

Dynamický systém: interkonverzia enantiomérov je ireverzibilná, musí byť splnený predpoklad, že jednotlivé enantioméry a z nich vzniknuté produkty interkonverzie počas migrácie chromatografickou kolónou navzájom neiteragujú. Na výpočet rýchlostných konštánt možno

proLékaře.cz | 16.5.2024

použiť rovnice:

$$k_1^{app} = \frac{1}{t_{R,A}} \ln \frac{A_{AO}}{A_A} \quad [1]$$

$$k_{-1}^{app} = \frac{1}{t_{R,B}} \ln \frac{A_{BO}}{A_B} \quad [2]$$

kde *A* je plocha píku enantiomérov *A* a *B* (dolný index) pred (v čase *t=0* sú plochy píkov označené ako A_{AO} príp. A_{BO}) a po separácii v čase *t* (A_A a A_B), t_R retenčný čas [63].

Statický systém: interkonverzia enantiomérov je reverzibilná a pre výpočet rýchlostnej konštanty sa použijú rovnice:

$$k_1^{app} = \frac{1}{2t_{R,A}} \ln \frac{A_{AO}}{2A_A - A_{AO}} \quad [3]$$

$$k_{-1}^{app} = \frac{1}{2t_{R,B}} \ln \frac{A_{BO}}{2A_B - A_{BO}} \quad [4]$$

kde *A* je plocha píku enantiomérov *A* a *B* (dolný index) pred (v čase *t = 0* sú plochy píkov označené ako A_{AO} príp. A_{BO}) a po separácii v čase *t* (A_A *a* A_B), t_R retenčný čas [11, 64].

Pre výpočet energetickej bariéry možno použiť Eyringovu rovnicu.

$$\Delta G_1^{app}(T) = -RT \ln \left(\frac{k_1^{app} h}{\kappa . k_B T} \right) \quad [5]$$

$$\Delta G_{-1}^{app}(T) = -RT \ln \left(\frac{k_{-1}^{app} h}{\kappa . k_B T} \right) \quad [6]$$

kde k_1^{app} a k_1^{app} sú zdanlivé rýchlostné konštanty (z angl. apparent), k_B – Bolzmanova konštanta (k_B = 1,380662x10^{-23} J.K^{-1}), *h* – Planckova konštanta (*h* = 6,626176 x 10^{-34} J.s), *R* – univerzálna plynová konštanta (*R* = 8,31441 J.K.mol^{-1}), κ – transmisný koeficient (κ = 0,5 pre reverzibilnú mikroskopickú interkonverziu), *T* je teplota v (K) [50].

Aktivačné parametre ΔH^{app} (ΔS^{app}) možno vyrátať zo smernice (úseku) lineárnej závislosti ln (k/T) = f (T^{-1}) [50].

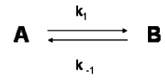
Poznámka: Všetky termodynamické parametre sú iba zdanlivé, pretože ich skutočnú hodnotu nie je možné určiť vzhľadom na komplikovanosť chromatografického systému z fyzikálneho hľadiska.

Pri výpočte termodynamických parametrov sa vychádza zo známeho modelu teoretickej priehradky (obr. 6). Rovnovážna konštanta K^{CSF} v chirálnej stacionárnej fáze závisí od distribučných konštánt K_A a K_B podľa princípu mikroskopickej reverzibility [4, 6, 9]:

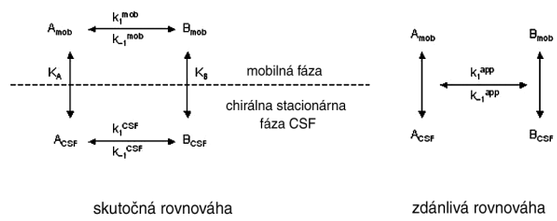
$$K^{CSF} = K_B/K_A = k'_B/k'_A = (k_1^{CSF}/k_{-1}^{CSF}).(k_{-1}^{mob}/k_1^{mob}) \quad [7]$$

$$k_{-1}^{CSF} = \frac{k_A^l}{k_B^l} k_1^{CSF} \quad [8]$$

kde k_1 je priama a k_{-1} protismerná



Obr. 5. Schématické znázornanie enantiomerizácie [2]



Obr. 6. Skutočná a zdanlivá rovnováha na teoretickej priehradke. Symboly: A (B) – enantiomér eluujúci ako prvý (druhý) v poradí [65]

rýchlostná konštanta, symbol *mob* označuje mobilnú fázu, *CSF* – chirálna stacionárna fáza, *A* – enantiomér eluujúci ako prvý, *B* – enantiomér eluujúci ako druhý.

Z princípu mikroskopickej reverzibility vyplýva, že voľná Gibbsova energia je pre enantioméry A a B rôzna a pre rovnovážne konštanty platí $K_B > K_A$ (podmienka separácie). Priama (k_1^{CSF}) a protismerná (k_{-1}^{CSF}) rýchlostná konštanta v chirálnej stacionárnej fáze je z tohto dôvodu rozdielna ($k_1^{CSF} \neq k_{-1}^{CSF}$), kým priama ($k_1^{mob}$) a protismerná ($k_{-1}^{mob}$) rýchlostná konštanta enantiomerizácie v mobilnej faze môže byť rovnaká ($k_1^{mob} = k_{-1}^{mob}$) [35, 52].

Ako už bolo spomenuté, je možné vyrátať iba zdanlivé konštanty, ktoré v skutočnosti predstavujú vážený priemer rýchlostnej konštanty v mobilnej, chirálnej stacionárnej fáze, a retenčných faktorov k'_B a k'_A:

$$k_1^{app} = \frac{1}{1 + k_A^l} k_1^{mob} + \frac{k'_A}{1 + a'_A} k_1^{CSF} \quad [9]$$

$$k_{-1}^{app} = \frac{1}{1 + k_B^l} k_1^{mob} + \frac{k'_B}{1 + a'_B} k_1^{CSF} \quad [10]$$

Rýchlostné konštanty je možné vyrátať podľa rovníc [1–4] len za nasledujúceho zjednodušeného predpokladu [65]:

$$k_1^{app} = k_1^{mob} = k_1^{CSF} \quad [11]$$

$$k_{-1}^{app} = k_{-1}^{mob} = k_{-1}^{CSF} \quad [12]$$

Dekonvolúcia chromatografických záznamov

Pre výpočet energetickej bariéry a rýchlostných konštánt interkonverzie je potrebné určiť počet a plochu píkov, ktoré sú latentné v klastri píkov, tzv. obálke. Pri enantiomerizácii sa predpokladá existencia troch píkov: tzv. reakčnej zóny a píky prislúchajúce jednotlivým enantiomérom. Táto procedúra by nebola možná bez počítačom asistovanej dekonvolúcie. Pre počítačovú

proLékaře.cz | 16.5.2024

simuláciu interkonverzie enantiomérov vznikli tri základné modely:

- model teoretickej priehradky,
- stochastický model,
- model kontinuálneho prietoku.

Model teoretickej priehradky (TPM) sa používa najmä v plynovej chromatografii. Separáciu opisuje ako diskontinuálny proces, ktorý sa hypoteticky opakovane uskutočnuje v každej sekcii kolóny pozostávajúcej z N teoretických priehradiek. Každá priehradka obsahuje mobilnú a stacionárnu fázu, distribúcia enantiomérov a ustaľovanie rovnováhy nastáva medzi oboma fázami. Za dobu pobytu analytu v teoretickej priehradke dochádza k enantiomerizácii za určitú periódu Δt. Záverečnou fázou je transport mobilnej fázy do nasledujúcej teoretickej priehradky. Počiatočné nadávkované množstvo enantioméru do prvej teoretickej priehradky je v konečnom štádiu zaznamenané ako chromatogram s charakteristickými črtami interkonverzie [66].

Stochastický model (SM) navrhol Kramer [67] a skupina Kellera [68] sa zaoberala jeho vývojom a zlepšovaním. Tento model opisuje chromatografickú separáciu pomocou tzv. časovej distribučnej funkcie, pričom vstupné parametre sú: mŕtvy čas t_M, retenčné časy $t_{R,A}$ ($t_{R,B}$) a počet teoretických priehradiek (N_A, N_B). Je založený na simulácii chromatografického procesu použitím Gaussovskej distribučnej funkcie $\Phi_i(t')$ [i = (A a B), čase t′] a matematickej funkcie pre hustotu pravdepodobnosti rozdelenia interkonvertujúcich enantiomérov $\Psi(t')$ [13, 33, 40, 67, 69]. Nevýhodou tohto modelu je fakt, že pri vysokom počte teoretických priehradiek, prípadne pri veľkých rozdieloch v ich počte pre jednotlivé enantioméry ($N_A > N_B$) dochádza k nepresnostiam pri určovaní plôch. Tento model bol vylepšený (v literatúre sa označuje ako SM+) tým, že používa časovú závislosť počtu teoretických priehradiek N(t`), a nie ich aritmetický priemer (ako SM). Oba modely sú založené na veľmi zložitom matematickom aparáte [5].

Model kontinuálneho prietoku vychádza z hydrodynamických rovníc chemického inžinierstva aplikovaných pre chromatografický systém a používa sa najmä v dynamických separačných procesoch [13, 36, 70].

Za predpokladu, že sa pracuje na rovnako výkonných počítačoch pri použití TPM je doba výpočtu 2 hodiny (pri počte teoretických priehradiek 50 000), pričom SM model túto istú procedúru vykoná za 30 sekúnd, výsledky získané oboma modelmi sú zhodné, ako bolo publikovné v literatúre [12, 55]. Oba modely sa použili na vývoj komerčne dostupných programov, ako sú SIMUL (TPM) a ChromWin (TPM a SM+), ktoré umožňujú simuláciu elučného profilu interkonvertujúcich enatiomérov a výpočet termodynamických parametrov. Všetky modely slúžia na určenie plôch prislúchajúcich jednotlivým zónam, t.j. reakčnej zóne a píkom jednotlivých enantiomérov, ktoré sú skryté v píkovej obálke a k výpočtu termodynamických parametrov interkonverzie – rýchlostných konštánt, zmeny voľnej Gibbsovej energie, zmeny entalpie a zmeny entropie.

ZÁVER

Konfiguračne nestále liečivá tvoria veľkú skupinu rôznorodých chirálnych látok, ktoré nemajú vo svojej štruktúre žiadne spoločné znaky. Je prakticky nemožné vytvoriť univerzálny chemický vzorec, z ktorého by bolo možné predpokladať interkonverziu. Chirálne liečivá, u ktorých bola študovaná energetická bariéra, sú napríklad chlórtalidon, oxazepam, prominal, telenzepín, lorazepam, thalidomid. Štúdium interkonverzných procesov je veľmi náročné, vyžaduje si nielen praktické a teroretické ovládanie danej chromatografickej metódy, asistenciu počítačových programov, ale aj veľa poznatkov zo stereochémie. Proces interkonverzie je zároveň komplikáciou pri separácii racemických zmesí, pretože ani zvyšovaním selektivity separačného systému nie je možné dosiahnuť potrebné rozlíšenie.

Táto práca je podporovaná grantmi VEGA 1/2460/05, VEGA 1/1186/04.

LITERATÚRA

1. **Wolf, Ch., Ghebremariam, B. T.:** Tetrahedron Assymmetry, 2002; 13, 1153-1156.
2. **Oswald, P., Desmet, K., Sandra, P. et al.:** J. Chromatogr. B , 2002; 779, 283-295.
3. **Tobler, E., Lämmerhofer, M., Mancini, G., Lindner, W.:** Chirality, 2001; 13, 641-647.
4. **Bürkle, K., Karfunkel, H., Schurig, V.:** J. Chromatogr, 1984; 288, 1-14
5. **Trapp, O., Schurig, V.:** Computers and chemistry, 2001; 25, 187-195.
6. **Trapp, O., Schurig, V.:** J. Am. Chem. Soc., 2000; 122, 1424-1430.
7. **Schurig, V., Bürkle, W.:** J. Am. Chem. Soc., 1982; 104, 7573-7580.
8. **Davankov, V. A.:** Chromatographia, 1989; 27, 475-482.
9. **Jung, M., Schurig, V.:** J. Am. Chem. Soc., 1992; 114, 529-534.
10. **Marriott, P., Trapp, O., Shellie, R., Schurig, V.:** J. Chromatogr. A, 2001; 919, 115- 126.
11. **Schurig, V., Reich, S.:** Chirality, 1998; 10, 316-320.
12. **Schoetz, G., Trapp, O., Schurig, V.:** Enantiomer, 2000; 5, 391-396.
13. **Lebl, M., Gut V.:** J. Chromatogr, 1983; 260, 487.
14. **Schurig, V., Glausch, A., Fluck, M.:** Tetrahedron Asymmetry, 1995; 6, 2161-2164.
15. **Lai, Y-H., Marriot, P. J., Tan, B-C.:** Aust. J. Chem., 1985 ; 38, 307-314.
16. **Marriot, P. J., Lai, Y-H.:** Inorg. Chem., 1986; 25, 3680 až 3683.
17. **Jung, M.:** Program SIMUL, No. 620. Quantum Chemistry program exchange. QCPE Bull., 1992; 3,12.
18. **Jung, M.:** Chirality, 1994; 6, 510-512.
19. **Hochmuth, D. H., König, W. A.:** Liebigs. Ann., 1995; 947-951.
20. **Schurig, V., Keller, F., Reich, S., Fluck, M.:** Tetrahedron Assymmetry, 1997; 8, 3475-3480.
21. **Weseloh, O., Wolf, C., König, W. A.:** Angew. chem. Int. Ed., 1995; 34, 1635-1636.

proLékaře.cz | 16.5.2024

22. **Weseloh, O., Wolf, C., König, W. A.:** Chirality, 1996; 8, 441-445.
23. **Marriot, P. J., Lai, Y.-H.:** J. Chromatogr., 1988; 447, 29 až 41.
24. **Marriot, P. J., Lai, Y.-H.:** Chem. Aust., 1994; 386-389.
25. **Roth, A., Winzer, M., Korrel, M., Wildt, H.:** Liebigs. Ann., 1995; 897-919.
26. **Schurig, V.:** J. Chromatogr. A, 2002; 965, 315-356.
27. **Trapp, O.:** Chirality, 2002; 14, 465-470.
28. **Reist, M., Christiansen, L. H., Christoffersen, P. et al.:** Chirality, 1995; 7, 469-473.
29. **Fischer, Ch., Modler, A., Moinet, Ch., Fiaud, J.-C.:** J. Chromatogr. A, 1996; 728, 433-439.
30. **Marriott, P.:** J. Chromatogr. A, 2004; 1033, 135-143.
31. **Reich, S., Schurig, V.:** J. Microcol. Sep., 1999; 11, 475-479.
32. **Jacobson, J., Melander, W., Vaisnys, G., Horváth, C.:** J. Phys. Chem., 1984; 88, 4536.
33. **Stephan, B., Zinner, H., Kastner, F., Mannschreck, A.:** Chimia, 1990; 10, 336-338.
34. **Gasparrini, F., Misiti, D., Pierini, M., Villani, C.:** Tetrahedron Assymmetry, 1997; 8, 2069-2073.
35. **Oxelbark, J., Allenmark, S.:** J. Org. Chem., 1999; 64, 1483-1486.
36. **Melander, W. R., Lin, H.-J., Jacobson, J., Horváth, C.:** J. Phys. Chem., 1984 ; 88, 4527-4536.
37. **Moriyasu, M., Kawanishi, K., Kato, A. et al.:** Bull. Chem. Soc. Jpn., 1985; 58, 3351-3355.
38. **Moriyasu, M., Hashimoto, Z., Endo, M.:** Bull. Chem. Soc. Jpn., 1983; 56, 1972-1977.
39. **Böhmer, V., Caccamese, S., Principato G., Schmidt, C.:** Tetrahedron Letters, 1999; 40, 5927-5930.
40. **Venciana, J., Crespo, M. I.:** Angew. Chem. Int. Ed., 1991; 30, 74-77.
41. **Cabrera, K., Jung, M., Fluck, M., Schurig, V.:** J. Chromatogr. A, 1996; 731, 315-321.
42. **Cabrera, K., Lubda, D.:** J. Chromatogr. A, 1994; 666, 433-438.
43. **Friaty, O., Spangler, M., Osterman, R., Schulman, L., Schwerdt, J. H.:** Chirality, 1996; 8, 364-371.
44. **la Torre, F., Cirrili, R., Ferretti, R. et al. :** Chirality, 2003 ; 15, 429-432.
45. **Cirilli, R. Costi, R., di Santo, R. et al.:** J. Chromatogr. A, 2003; 993, 17-28.
46. **Trapp, O.:** J. Biochem. Biophys. Meth., 2002; 54, 301 až 313.
47. **Kiesswetter, R., Brandl, F., Kastner-Pustet, N., Mannschreck, A.:** Chirality, 2003; 15, S40-S49.
48. **Irurre, J., Santamaría, J., González-rego, M. C.:** Chirality, 1995; 7, 154-157.
49. **Abatangelo, A., Zanetti, F., Navarini, L. et al.:** Chirality, 2002; 14, 12-17.
50. **Trapp, O.:** Tetrahedron Assymmetry, 2001; 12, 1395 až 1398.
51. **Oswald, P., Desmet, K., Sandra, P. et al.:** Chirality, 2002; 14, 334-339.
52. **Wolf, C., Pirkla, W. H., Welch, C. J. et al.:** J. Org. Chem., 1997; 62, 5208-5210.
53. **Liberek, B., Augustyniak, J., Ciarkowski, J. et al.:** J. Chromatogr., 1974; 95, 223.
54. **Scharwächter, K. P., Hochmuth, D. H., Dittmann, H., König, W. A.:** Chirality, 2001; 13, 679-690.
55. **Schoetz, G., Trapp, O., Schurig, V.:** Anal. Chem., 2000; 72, 2758-2764.
56. **Kalyanam, N., Srinivasan, P. S., Manjunatha, S. G., Rijamohanan, P. R.:** Tetrahedron Letters, 1993; 34, 119-122.
57. **Ahmed, A., Bragg, R. A., Clayden, J. et al.:** Tetrahedron, 1998; 54, 13277-13294.
58. **Kiesswetter, R., Burgermeister, T., Mannschreck, A.:** Enantiomer, 1999; 4, 289-296.
59. **Brinkmann, G., Heubes, M., Breuning, M. et al.:** J. Org. Chem., 2000; 65, 722-728.
60. **Cannzza, G., Braghiroli, D., Baraldi, M., Parenti, C.:** J. Pharm. Biomed. Anal., 2000; 23, 117-125.
61. **Cannazza, G., Braghiroli, D., Tait, A. et al.:** Chirality, 2001; 13, 94-101.
62. **Oxelbark, J., Allenmark, S.:** J. Chem. Soc., Perkin Trans 2, 1999; 1587-1589.
63. **Moore, J.:** Physical chemistry, 4th ed. Engelwood Cliffs, NJ: Prentice Hall; 1972.
64. **Reich, S., Trapp, O., Schurig, V.:** J. Chromatogr. A, 2000; 892, 487-497.
65. **Schurig, V., Trapp, O.:** J. Chromatogr .A, 2001; 911, 167 -175.
66. **Trapp, O., Schoetz, G., Schurig, V.:** Chirality, 2001; 13, 403-414.
67. **Kramer, R.:** J. Chromatogr., 1975; 107, 241.
68. **Keller, R. A., Giddings, J. C.:** J. Chromatogr., 1960; 3, 205-220.
69. **Cremer, E., Kramer, R.:** J. Chromatogr., 1975; 107, 253.
70. **Rathore, A. S., Horváth, C.:** Electrophoresis, 1997; 18, 2935.
71. **Lebl, M., Gut, V.:** J. Chromatogr., 1983; 260, 478-482.
72. **Gasparrini, F., Lunayyi, L. Misiti, D., Villani, C.:** Acc. Chem. Res., 1995; 28, 163-170.

Došlo 13. 4. 2005.
Přijato ke zveřejnění 18. 7. 2005.

prof. RNDr. Jozef Čižmárik, PhD.
Odbojárov 10, 832 32 Bratislava, SR
e-mail: cizmarik@pharm.uniba.sk

Abstrakta z akcí ČFS v časopisu Česká a slovenská farmacie

Redakce časopisu Česká a slovenská farmacie nabízí možnost zveřejňovat limitované množství abstrakt z odborných akcí pořádaných Českou farmaceutickou společností, například sympozií, seminářů, pracovních dnů apod.
Jednotlivá abstrakta (písmo Courier New, velikost 12, řádkování 2), by neměla přesáhnout 1 rukopisnou stranu formátu A4.
Počet abstrakt předem dohodnou předsedové příslušných sekcí, které akci pořádají, případně osoby zodpovědné za akci s redakcí časopisu, která poskytne i bližší informace. Souhrny je možné po dohodě (sedlarova@greenplanet.cz) zveřejnit rovněž na internetových stránkách ČFS (www.cfs-cls.cz)

Kontakt:
doc. RNDr. Pavel Komárek, PhD., vedoucí redaktor, Katedra farmaceutické technologie a kontroly léčiv IPVZ
100 05 Praha 10, Ruská 85, e-mail: komarek@ipvz.cz, tel.: 271 019 278