

## POVZETEK

Obstajajo različni pristopi za razvoj kromatografskih metod pri reverznofazni tekočinski kromatografiji. Poleg tradicionalnega pristopa »poskus-napaka« lahko uporabljamo tudi različno programsko opremo za razvoj in optimizacijo kromatografskih metod, ki deluje na podlagi različnih retencijskih modelov. Glavni namen mojega doktorskega dela je bil uporaba solvatnega modela za napovedovanje retencijskih časov pri reverznofazni tekočinski kromatografiji z gradientno elucijo na različnih stacionarnih fazah (C18, C8 in fenil-heksil) in z različnimi mobilnimi fazami (klasične vodne mobilne faze – fosforna kislina, amonijev acetat ter modernejše vodne mobilne faze – ionske tekočine) za zdravilno učinkovino aripiprazol in njegove nečistote, opisane v Evropski farmakopeji. Ker imajo te spojine izjemno podobne kemijske strukture, predstavlja njihova ločba zahteven izziv. Napoved zadrževanja je bila ustrezna na vseh testiranih stacionarnih fazah v kombinaciji z 0,1 % fosforno kislino oz. 10 mM amonijevim acetatom oz. 1 mM ionsko tekočino [BMIM][BF<sub>4</sub>] kot vodno mobilno fazo ter acetonitrilom oz. metanolom kot organskim modifikatorjem. Za napoved zadrževanja pri ničelni aproksimaciji upoštevamo strukturno formulo analitov ter značilnosti stacionarne in mobilne faze. Pri uporabi klasičnih mobilnih faz je bila povprečna razlika v rezultatih med eksperimentalnimi in napovedanimi retencijskimi časi -14 – -17 % v primeru uporabe stacionarne faze fenil-heksil, na kateri je bilo ujemanje največje. Po uporabi solvatnega retencijskega modela skupaj s podatki enega eksperimenta se je povprečna razlika retencijskih časov zmanjšala na največ -7 %, po uporabi podatkov dveh eksperimentov pa se je povprečna razlika zmanjšala na največ -2 % na vseh preiskovanih stacionarnih fazah (za večino preiskovanih spojin je bila razlika med napovedanimi retencijskimi in eksperimentalno dobljenimi retencijskimi časi manjša od -3 %). Ovrednotila sem tudi vpliv klasičnih mobilnih faz in modernejših vodnih mobilnih faz na ločbo posameznih spojin in na faktor simetrije. Pri eksperimentalnem delu sem uporabila tri različne ionske tekočine. Kot najbolj primerna in najbolj uporabna se je izkazala ionska tekočina [BMIM][BF<sub>4</sub>]. Po uporabi solvatnega retencijskega modela pri mobilni fazi s to ionsko tekočino skupaj s podatki enega eksperimenta je bila povprečna razlika retencijskih časov največ -5 %, po uporabi podatkov dveh eksperimentov pa se je povprečna razlika zmanjšala na največ -1 %. Pri uporabi ionske tekočine [BMIM][BF<sub>4</sub>] so bili v primerjavi z uporabo pufra amonijevega acetata kromatografski vrhovi bolj simetrični. Preučevala sem tudi stabilnost aripiprazola po stresnem testiranju pri povišani temperaturi in pri oksidacijskih pogojih. Razgradne produkte sem identificirala z masno spektrometrijo sklopljeno s tekočinsko kromatografijo. Poleg farmakopejske nečistote sem identificirala še dva dodatna razgradna produkta.