



Применение циклодекстриновых подвижных фаз в тонкослойной хроматографии органических реагентов ксантеновых и хинолиновых рядов

Сумина Е.Г., Атаян В.З., Штыков С.Н.

Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, Саратов

Аннотация

Методом тонкослойной хроматографии изучено хроматографическое поведение органических реагентов ксантеновых и хинолиновых рядов при варьировании природы и концентрации α -, β -, 2-гидроксипропил- β - и гидроксипропил- γ -циклодекстринов в водной подвижной фазе. Установлено, что введение добавок органических растворителей и электролитов в циклодекстриновые подвижные фазы способствует образованию компактных и четких хроматографических зон реагентов. Выявленные закономерности и особенности разделения использованы для определения исследуемых соединений в пищевых продуктах лекарственных формах

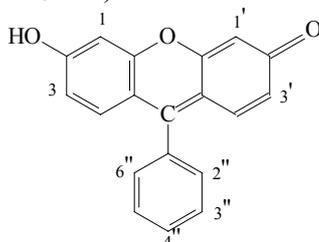
Введение

Циклодекстрины (ЦД) являются наиболее известными и распространенными представителями природных молекул-рецепторов, обладающими относительно жесткой структурой и объемной гидрофобной полостью и способными образовывать в растворе устойчивые супрамолекулярные наноразмерные комплексы включения “гость-хозяин” [1]. Эффективность и селективность взаимодействия “гостей” с ЦД во многом зависит от соответствия размеров молекулы “гостя” полости “хозяина” и прочности их связывания друг с другом, которое осуществляется за счет ван-дер-ваальсовых сил, водородных связей, гидрофобного, донорно-акцепторного взаимодействия, среди которых гидрофобное играет доминирующую роль [2, 3]. Образование таких комплексов существенно изменяет химические и физические свойства анализируемых молекул-гостей, что служит основой для широкого применения ЦД в аналитической химии, особенно в хроматографических методах анализа и капиллярном электрофорезе [4, 5]. Систематическое применение ЦД в жидкостной колоночной хроматографии (ЖХ) началось почти 30 лет назад [6]. Оказалось, что в ВЭЖХ циклодекстрины можно применять для модификации как подвижной (ПФ), так и неподвижной фаз (НФ) при разделении производных бензола [6-8, 12, 13], фенолов [9-11], аминокислот [14-18, 23], биологически-активных аминов, лекарственных препаратов [8, 19-21], полициклических ароматических углеводородов [8, 22, 23], геометрических [6-8] и оптических [15-17] изомеров и т.д. Значительно меньше изучены аналитические возможности ЦД в тонкослойной хроматографии. В связи с этим целью настоящей работы является изучение и применение в анализе закономерностей хроматографического разделения органических реагентов ксантенового и хинолинового рядов, а также пищевые красители в циклодекстриновых подвижных фазах. Выбор реагентов обусловлен их

широким применением в аналитической практике, а также фармацевтической, пищевой химии и других областях.

Эксперимент

В работе использовали следующие ряды органических реагентов: ксантеновые реагенты (ряд флуоресцеина)



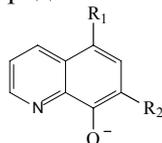
1,1',3,3',3'',4'',6'' – H, 2'' – COOH
1,1' – Br, 2'' – COOH, 3,3', 3'',4'',6'' – H

Флуоресцеин Фл (ч.);
Дибромфлуоресцеин ДБФл (индикатор);

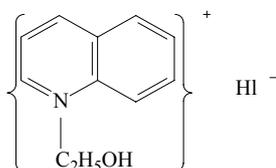
1,1',3,3' – Br, 2'' – COOH, 3'',4'',6'' – H
1,1',3,3' – J, 2'' – COOH, 3'',4'',6'' – H
1,1',3,3' – J, 3'',6'' – Cl, 2'' – COOH, 4'' – H

Эозин ЭО (ч.д.а.);
Эритрозин ЭР (ч.д.а.);
Бенгальский розовый БР (индикатор).

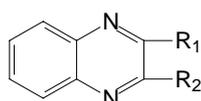
реагенты ряда хинолина:



8-гидроксихинолин; $R_1=R_2=H$ (ч.д.а.);
5.7-дихлор-8-гидроксихинолин; $R_1=R_2=Cl$ (ч.д.а.);
5.7-бром-8-оксихинолин; $R_1=R_2=Br$ (ч.д.а.);
хинозол; $R_1=SO_3^-$; $R_2=H$ (ч.д.а.).



этилхинолиний бромистый; $HI=Br$ (ч.д.а.);
этилхинолиний иодистый; $HI=I$ (ч.д.а.).



2.3-дихлорхиноксалин; $R_1=R_2=Cl$ (ч.д.а.);
2.3-дигидроксихиноксалин; $R_1=R_2=OH$ (ч.д.а.).

Пищевые красители: тартразин (Е 102), индигокармин (Е 132).

Готовили $1 \cdot 10^{-3}$ М водные и водно-органические растворы исследуемых реагентов. Указанные реагенты перед употреблением дополнительно не очищали. В качестве водно-органических подвижных фаз использовали смеси: вода-этанол, вода-*i*-пропанол, вода-ацетонитрил. В качестве модификаторов подвижных фаз применяли циклодекстрины, отличающиеся размером полости и наличием заместителя в молекуле: α -циклодекстрин (α -ЦД), β -циклодекстрин (β -ЦД), 2-гидроксипропил- β -циклодекстрин (2-ГП- β -ЦД), гидроксипропил- γ -циклодекстрин (ГП- γ -ЦД). Исходные растворы ЦД концентрации $0.01 \div 0.02$ М готовили растворением точной навески в дистиллированной воде при нагревании до $40 \div 50^{\circ}$ С. Рабочие растворы получали разбавлением исходных непосредственно перед употреблением. Ионную силу растворов ПФ создавали добавлением хлорида, бромиды или сульфата натрия, хлорида калия или аммония. Для сравнения эффективности и селективности разделения исследуемых соединений в циклодекстриновых и водно-органических ПФ использовали: число теоретических тарелок (N), высоту, эквивалентную теоретической тарелке (ВЭТТ) и коэффициент селективности (α).

Исследования проводили методом восходящей ТСХ на коммерческих пластинах: Силуфол (Чехия), Сорбфил (Россия), Полиамид (Германия), Сорботон – RP-2, Плазмахром – RP-3 (Россия), RP-18 (Германия). Для модификации силикагеля использовали

импрегнирование пластин катионными ПАВ – цетилтриметиламмонием бромистым (ЦТА). Идентификацию хроматографических зон проводили на видеоденситометре “Сорбфил” (Краснодар) в УФ- (254 и 365 нм) и видимой областях, как без, так и после химической обработки хроматограмм. Оптическую плотность и спектры поглощения соединений в водно-органических ПФ регистрировали на спектрофотометре СФ-46.

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных данных позволил выявить следующие закономерности хроматографического поведения исследуемых сорбатов и факторы, влияющие на селективность и эффективность их разделения:

- зависимость подвижности (R_f) от концентрации ЦД в ПФ, размеров полости ЦД и молекулы сорбата, а также её геометрического строения и гидрофобности;
- зависимость величины R_f от концентрации электролита и органического растворителя в ПФ;
- влияние природы НФ на селективность и эффективность разделения.

Рассмотрим эти закономерности подробнее.

Влияние природы и концентрации циклодекстринов

1. Независимо от природы неподвижной фазы с увеличением концентрации ЦД в ПФ значения R_f реагентов возрастают (рис. 1, 2). Причиной, по-видимому, является сдвиг равновесия включения реагентов в полость ЦД (I) вправо, усиливающий десорбцию реагентов с поверхности и их перенос подвижной фазой



где R – реагент, $\text{ЦД}(R)$ – система ЦД-комплекс включения.

2. Более гидрофобные реагенты сильнее удерживаются неподвижной фазой. Это следует, например, из сравнения подвижности реагентов ряда флуоресцеина (рис. 1, 3). Нами получен следующий ряд гидрофобности реагентов на Полиамиде, которые согласуются с изменением их гидрофобности в системе октанол-вода [37].

R : Фл < ЭР < БР

R_f : 0,94 > 0,89 > 0,69

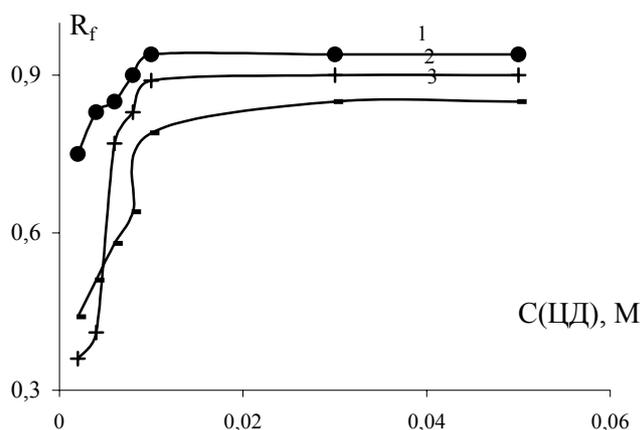


Рис. 1. Зависимость подвижности флуоресцеинов от концентрации ЦД. НФ: RP-3.

ПФ: вода – ГП- γ -ЦД. $C_R=1 \cdot 10^{-3}$ М. 1 – Фл, 2 – ЭР, 3 – ЭО

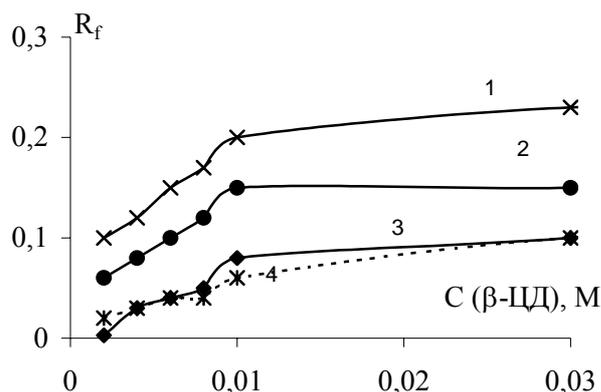


Рис. 2. Зависимость подвижности хинолинов от концентрации β -ЦД. НФ: Полиамид. ПФ: вода – β -ЦД. $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$ М. 1 – этилхинолиний иодид, 2 – 2.3-дихлорхиноксалин, 3 – 6-гидроксихинолин, 4 – 6-нитрохинолин

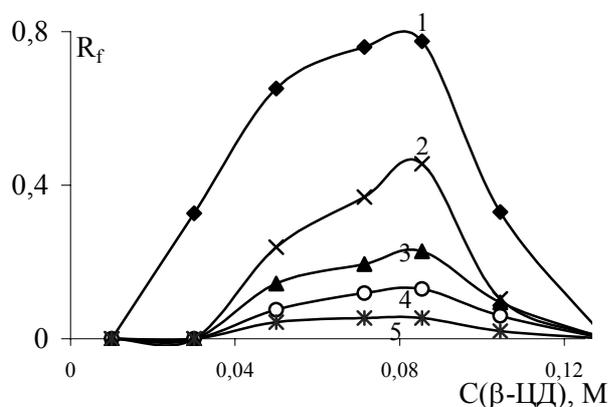


Рис. 3. Зависимость подвижности реагентов ряда флуоресцеина от концентрации β -ЦД в ПФ. НФ: полиамид. ПФ: вода – β -ЦД. $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$ М. 1 – Фл, 2 – ДБФл, 3 – ЭО, 4 – ЭР, 5 – БР

Установлено, что *эффективность и селективность разделения веществ в ПФ, содержащих ЦД, зависит от размера полости ЦД и присутствия в его молекуле заместителей*. Влияние этих факторов характеризуют данные, представленные на рис. 4. Видно, что при небольшой концентрации β -ЦД хроматографические зоны флуоресцеинов на сорбенте RP-3 сильно размыты; их полное разделение на этой фазе при той же концентрации модификатора наблюдается лишь в ПФ на основе ГП- γ -ЦД, имеющего большую полость и гидрофобность молекулы. Это, вероятно, свидетельствует о том, что связывание реагентов с полостью ЦД происходит преимущественно по ксантеновому фрагменту молекул флуоресцеинов. Установлено, также, что с возрастанием гидрофобности, как и размера молекул флуоресцеинов их подвижность уменьшается.

Согласно [24], в отличие от классического варианта ТСХ, селективность разделения веществ с использованием ПФ на основе ЦД зависит от специфики их распределения между НФ и водой (K_{SW}), НФ и молекулами ЦД (K_{SCD}), а также дополнительного распределения внутри самой ПФ, т.е. в системе вода – ЦД (K_{CDW}). Количественная оценка распределения в указанных системах позволяет выявить процесс, оказывающий основное влияние на подвижность сорбата в условиях ТСХ с циклодекстриновыми ПФ. На основании экспериментальных данных, используя графический метод, предложенный авторами [24], были рассчитаны соответствующие коэффициенты распределения реагентов (табл. 1).

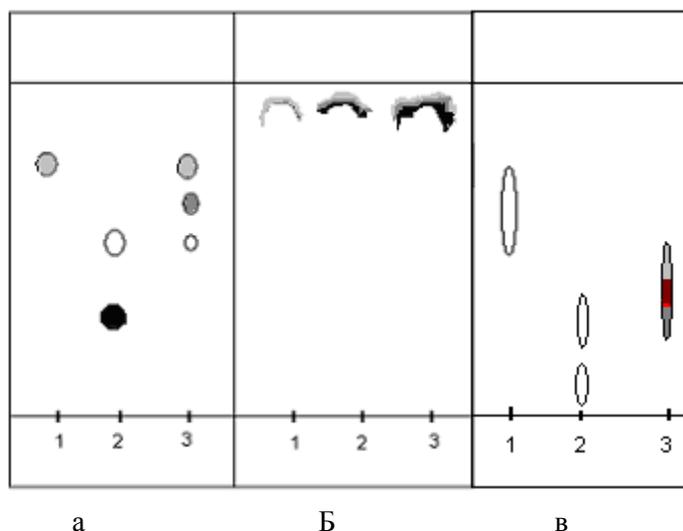


Рис.4. Хроматограммы реагентов ряда флуоресцеина. НФ: RP – 3 (а, б), полиамид (в). $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$ М. 1 – Фл; 2 – ЭР; 3 – ЭО. а) $C(\text{ГП-}\gamma\text{-ЦД}) = 0.006$ М; б) $C(\beta\text{-ЦД}) = 0.006$ М; в) $C(\beta\text{-ЦД}) = 0.05$ М

Таблица 1. Коэффициенты распределения исследуемых реагентов

ПФ: ГП- γ -ЦД, НФ: RP-3			
Реагенты	K_{CDW}	K_{SW}	K_{SCD}
Флуоресцеин	34	0.20	0.006
Эритрозин	12	2.7	0.24
ПФ: 2-ГП- β -ЦД, НФ: полиамид			
2.3-дигидрохиноксалин	27	2.4	0.01
6-нитрохинолин	70	24	0.3
6-гидроксихинолин	99	24	0.2
2.3-дихлорхиноксалин	38	7.5	0.02
этилхинолиний иодистый	400	7.5	0.02
этилхинолиний бромистый	630	7.7	0.01

Сравнение величин, представленных в таблице 1, показывает, что процесс переноса сорбатов циклодекстриновой подвижной фазой преобладает над их сорбцией на НФ. Вклад той или иной константы зависит от природы ЦД и природы сорбата. Так, молекула эритрозина, имеющая четыре атома иода, образует менее прочные комплексы включения с ЦД, чем молекула флуоресцеина. Причиной, возможно, является как несоответствие размеров молекулы эритрозина размерам полости ЦД, так и гидрофобные взаимодействия атомов иода в молекуле ЭР с поверхностью малополярной НФ. На примере хинолинов видно, что наибольшие значения константы распределения сорбатов в полость ЦД имеют этилхинолиний иодистый и этилхинолиний бромистый (табл. 1), что может быть связано с тем, что внутренняя полость ЦД имея высокую электронную плотность вступает в сильное электростатическое взаимодействие с положительно заряженными ионами этилхинолиния. Подтверждением тому являются также и высокие значения подвижности данных веществ.

Влияние этанола и ионной силы. Известно, что на комплексообразование сорбатов с ЦД влияют и дополнительные модификаторы, присутствующие в ПФ: органические растворители и электролиты [8-10, 12, 17, 25-30].

Учитывая известные данные, с целью улучшения эффективности и селективности разделения сорбатов в циклодекстриновых ПФ, исследовано влияние этих добавок на хроматографическое поведение веществ. Установлено, что для большинства систем, независимо от природы циклодекстрина, введение органического растворителя или соли резко уменьшает значения R_f сорбатов, что особенно ярко выражено при добавках спиртов. Установленные закономерности характерны для циклодекстринов различной природы и

могут быть объяснены конкурирующим включением молекул спирта (или электролита) в полость ЦД, препятствующим образованию комплекса «гость-хозяин» с молекулой сорбата, что согласуется с [32]. Установлено, что изменения хроматографических характеристик сопровождаются значительным улучшением компактности, четкости хроматографических зон анализируемых веществ и параметров эффективности разделения (рис. 5, табл. 2).

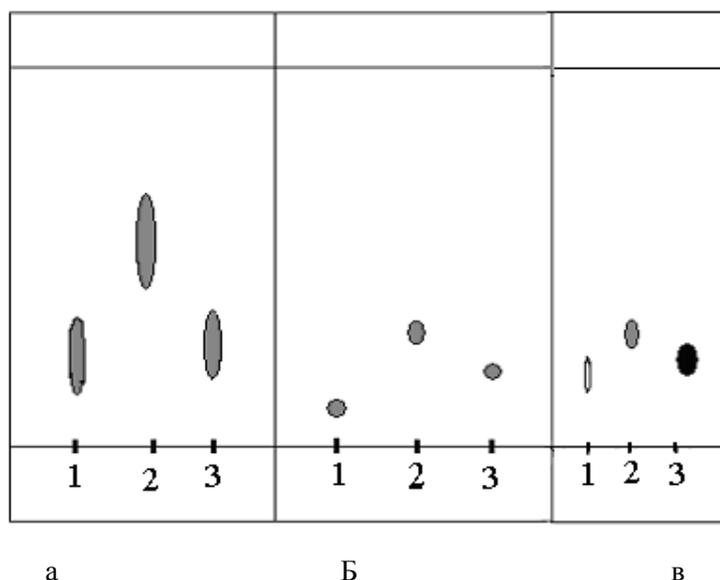


Рис. 5. Хроматограммы хинолинов. НФ: полиамид. $C_R = 1 \cdot 10^{-3}$ М. а) водные растворы β -ЦД (0.01 М); б) водные растворы β -ЦД (0.01 М) в присутствии Na_2SO_4 (0.1М); в) водные растворы β -ЦД (0.01 М) в присутствии $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. 1 – 6-нитрохинолин; 2 – этилхинолиний Br; 3 – 2.3-дигидроксихиноксалин

Дальнейшие исследования показали, что на подвижность сорбатов в ЦД ПФ существенное влияние оказывает эффективный радиус аниона электролита (рис. 6). Установлено, что увеличение радиуса аниона ($\text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{NO}_3^- < \text{SO}_4^{2-}$) приводит к уменьшению величины R_f , что подтверждает предположение о конкуренции сорбатов и крупных гидрофобных анионов при вхождении в полость циклодекстрина. Природа катионов, в отличие от анионов, практически не влияет на удерживание.

Таблица 2. Критерии эффективности разделения смеси хинолинов ($n = 3$, $P = 0,95$)

Реагент	Вода – Na_2SO_4		Вода – 2-ГП- β -ЦД		Вода – Na_2SO_4 – 2-ГП- β -ЦД	
	$\bar{N} \cdot 10^{-2}$	$\bar{H} \cdot 10^2$, мм	$\bar{N} \cdot 10^{-2}$	$\bar{H} \cdot 10^2$, мм	$\bar{N} \cdot 10^{-2}$	$\bar{H} \cdot 10^2$, мм
Этилхинолиний бромистый	1,3	2,4	5,3	4,1	8,6	6,0
6-нитрохинолин	1,1	3,7	4,8	6,8	7,2	11

Влияние природы неподвижной фазы на хроматографическое поведение исследуемых веществ показано на рис. 7. Из представленных данных видно, что хроматографические зоны на полярных неподвижных фазах (Силуфол, Сорбфил), а также неполярных (RP – 18 или Силикагель, модифицированный ЦТА), либо сильно размыты, либо имеют очень низкие значения R_f , т.е. оба типа НФ мало пригодны для разделения анализируемых веществ. Хроматографические зоны сорбатов на сорбентах средней полярности (Полиамиде, Плазмахроме RP-3), наоборот, более компактны. В связи с этим, для практического применения следует рекомендовать слабополярную НФ.

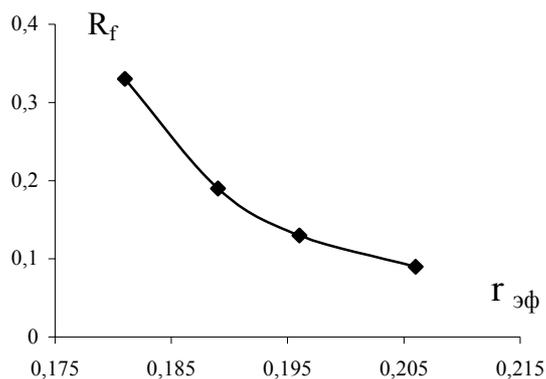


Рис. 6. Зависимость подвижности флуоресцеина от эффективного радиуса анионов электролитов ($\text{NaCl} < \text{NaBr} < \text{NaSO}_4$). НФ: Полиамид. ПФ: ГП- γ -ЦД – электролит (NaX ; $0,07 \text{ M}$). $C_R = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$

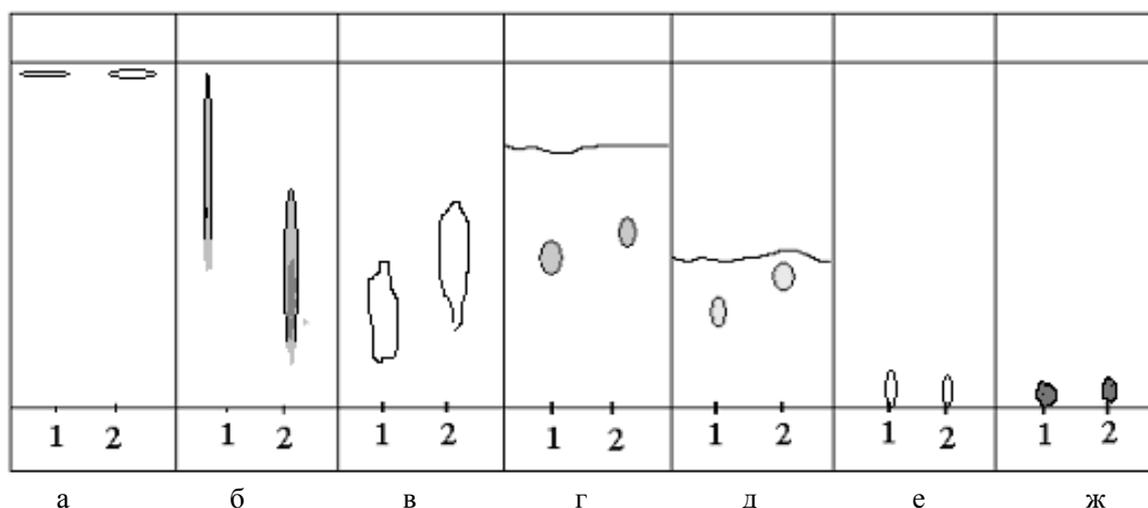


Рис. 7. Влияние природы НФ. $C(2\text{-ГП-}\beta\text{-ЦД}) = 0,01$, $C(\text{ГП-}\gamma\text{-ЦД}) = 0,004 \text{ M}$. $C_R = 1 \cdot 10^{-3} \text{ M}$. 1 – этилхинолиний иодид; 2 – ЭО. а) Силикагель; б) Силуфол; в) Сорбфил; г) Полиамид; д) Плазмахром (RP-3); е) RP-18; ж) Силикагель, модифицированный ЦТА.

Практическое применение циклодекстриновых подвижных фаз Оценка степени чистоты реагентов ряда флуоресцеина

Известно [36], что эритрозин используется некоторыми странами как пищевой краситель (E 127). В промышленном производстве пищевых продуктов в Российской Федерации его применение запрещено. Согласно [33], для определения степени чистоты препаратов флуоресцеиновых реагентов, в том числе и эритрозина, предложены водно-органические элюенты содержащие: диоксан–23 %-ый NH_4OH –изопропанол (2:1:1). Для решения этой задачи нами впервые показана возможность применения водно-циклодекстриновых ПФ, исключающих применение перечисленных токсичных растворителей. Установлено, что оптимальная концентрация ГП- γ -ЦД, при которой можно идентифицировать две четкие зоны, находится в интервале $(0,3 \div 0,4) \cdot 10^{-3} \text{ M}$. Более интенсивно окрашенная зона с меньшим значением R_f принадлежит основному веществу. Вторая зона, по-видимому, содержит примеси дииодфлуоресцеина (табл. 3).

Таблица 3. Сравнение эффективности и селективности разделения компонентов препарата ЭР в ГП- γ -ЦД и водно-органической ПФ

Состав ПФ							
ГП-γ-ЦД (C=0.004 M)				Диоксан – 23 %-ый NH ₄ OH – изопропанол (2:1:1)			
R _f	N·10 ⁻²	H·10 ² , мм	α	R _f	N·10 ⁻²	H·10 ² , мм	α
0,27	1,6	12	31	0,29	1,0	19	8,3
0,47	6,9	4,7		0,40	2,0	14	

Идентификация и количественное определение красителей в пищевых объектах и лекарственных препаратах

С использованием ПФ на основе ЦД нами идентифицированы синтетические красители, содержащиеся в красках для пасхальных яиц, в капсуле лекарственного препарата “Интетрикс” (Франция), в фруктовых леденцах “Бон Пари” (Россия) (табл. 4).

Кроме того, проведено количественное хроматографическое определение индигокармина в капсуле лекарственного препарата “Интетрикс” и тартразина в фруктовых леденцах “Бон Пари”, где они являются основными красящими веществами. Правильность определения подтверждена спектрофотометрическим методом. Результаты приведены в табл. 5. Относительная погрешность не превышает 3%.

Таблица 4. Идентификация ПК в пищевых продуктах и лекарственных препаратах на пластинах RP – 3 (n=3, P=0.95)

Объект исследования	ПФ	$\overline{R_f}$	
		свидетеля	красителя в объекте
Лекарственный препарат “Интетрикс”	9·10 ⁻³ M β-ЦД (0,01 M KCl)	0,60 (E 132)	0,61
Фруктовые леденцы “Бон Пари”	7·10 ⁻³ M β-ЦД (0,01 M Na ₂ SO ₄)	0,39 (E 102)	0,40
Красители для пасхальных яиц	7·10 ⁻³ M β-ЦД (0,01 M Na ₂ SO ₄)	0,39 (E 102)	0,39
	9·10 ⁻³ M β-ЦД (0,01 M KCl)	0,60 (E 132)	0,59
Красители для пасхальных яиц	7·10 ⁻³ M β-ЦД (0,01 M Na ₂ SO ₄)	0,39 (E 102)	0,39
	9·10 ⁻³ M β-ЦД (0,01 M KCl)	0,60 (E 132)	0,60

E 102 – тартразин

E 132 - индигокармин

Известно, что производные 8-оксихинолина обладают антибактериальной, противопаразитарной и противогрибковой активностью [35]. Контроль качества этих препаратов, а также определение их в различных биологических объектах регламентируется Государственной Фармакопеей, которая предусматривает применение для этой цели титриметрических и фотометрических методов [34, 36]. С использованием ЦД ПФ нами разработана методика хроматографического определения хинозола методом градуировочного графика в лекарственном препарате “Контрацептин Т”. Результаты определения в сравнении с спектрофотометрией, приведены в табл. 5 (S r~ 4%).

Все разработанные методики характеризуются экспрессностью, простотой, хорошей воспроизводимостью результатов определения.

Таблица 5. Результаты количественного определения органических соединений в пищевых объектах и лекарственных препаратах (n=3, P=0.95)

Объекты	Найдено методами, мг/кг			
	Тонкослойной хроматографии		Спектрофотометрии	
	$\bar{X} \pm \Delta X$	Sr	$\bar{X} \pm \Delta X$	Sr
Лекарственный препарат "Интетрикс" (индигокармин)	0,29±0,04	0,03	0,28±0,01	0,02
Конфеты "Бон Пари" (тартазин)	38±1	0,02	40±2	0,03
Лекарственный препарат "Контрацептин Т" (хинозол)	2,2±0,1	0,04	2,0±0,1	0,04

Заключение

Исследовано хроматографическое поведение органических реагентов ксантенового и хинолиновых рядов в циклодекстриновых подвижных фазах при варьировании природы и концентрации ЦД, добавок органических растворителей и электролитов. Выявленные закономерности и особенности разделения использованы для определения исследуемых соединений в пищевых продуктах лекарственных формах.

Список литературы

1. Штыков С.Н. Организованные среды – стратегия, основанная на принципах биоподобия в аналитической химии // Вестник ХНУ. 2000, №495. Химия, вып. 6(29). С.9-14.
2. Штейнман А.А. Циклодекстрины // ЖВХО. 1985. Т.30, №5. С.514-518.
3. Компанцева Е.В., Гаврилин М.В., Ушакова Л.С. Производные β -циклодекстрина и перспективы их использования в фармации // Хим.фарм. журн. 1996. №4. С.43-46.
4. Сумина Е.Г., Штыков С.Н., Атаян В.З. Циклодекстрины как модификаторы подвижных и неподвижных фаз в жидкостной хроматографии // Сорбц. и хроматогр. процессы. 2005. Т.5, вып.5. С.719-735.
5. Шпигун О.А., Ананьева И.А., Буданова Н.Ю., Шапавалова Е.Н. Использование циклодекстринов для разделения энантиомеров // Успехи химии. 2003. Т.72, №12. С.1168-1189.
6. Hinze W.L., Armstrong D.W. Thin-layer chromatography separation of ortho, meta and para substituted benzoic acid and phenols with aqueous solutions of α -cyclodextrin // Anal. Lett. 1980. Vol.13. P.1093-1100.
7. Politzer I.R., Crago K.T., Hollin T., Young M. TLC of p-nitroanilines and their analogues with cyclodextrins in the mobile phase // J. Chromatogr. Sci. 1995. Vol.33, №6. P.316-320.
8. Hinze W.L., Pharr D.Y., Fu Z.S., Burkert W.G. Thin-layer chromatography with urea-solubilized β -cyclodextrin mobile phase // Anal. Chem. 1989. Vol.61. P.422-428.
9. Cserhati T., Szejtli J., Fenyvesi E. Reversed-phase thin-layer chromatography of some chlorophenols in the presence of a soluble β -cyclodextrin polymer // J. Chromatogr. 1988. Vol.439. P.393-403.
10. Cserhati T., Szejtli J., Szogyi M. Charge-transfer chromatographic study an inclusion complex formation between two hydroxypropyl- β -cyclodextrins and some chlorophenols // J. Chromatogr. 1990. Vol.509. P.255-262.

11. Burkert W.G., Owensby C.N., Hinze W.L. The use of α -cyclodextrin mobile phase in the thin-layer chromatography separation of ortho, meta and para substituted phenols // *J. Liquid Chromatogr.* 1981. Vol.4, №6. P.1065-1085.
12. Huynh T.K.X., Lederer M., Leipzig-Pagani E. Adsorption chromatography on cellulose XII. General effects of aqueous solutions of α -cyclodextrin as eluent // *J. Chromatogr. A.* 1995. Vol.695. P.155-159.
13. Armstrong D.W. Pseudophase liquid chromatography: applications to TLC // *J. Liquid Chromatogr.* 1980. Vol.3. P.895-900.
14. Ward T.J., Armstrong D.W. Improved cyclodextrin chiral phases: a comparison and review // *J. Liquid Chromatogr.* 1986. Vol. 9. P. 407-423.
15. Hao A.-Y., Tong L.-H., Zhang F.-S., Gao X.-M., Inoue Y. Direct thin-layer chromatography separation of enantiomers of six selected amino acids using 2-O-[(R)-2-hydroxypropyl]-beta-CD as a mobile phase additive // *Anal. Lett.* 1995. Vol.28. P.2041-2048.
16. Huang M.-B., Li H.-K., Li G.-L., Yan C.-T., Wang L.-P. Planar chromatographic direct separation of some aromatic amino acids and aromatic amino alcohols into enantiomers using cyclodextrin mobile phase additives // *J. Chromatogr. A.* 1996. Vol.742. P.289-294.
17. Huynh T.K.X., Lederer M., Leipzig-Pagani E. Adsorption chromatography on cellulose XIII. Chromatography with aqueous solutions of carbohydrates as eluents // *J. Chromatogr. A.* 1995. Vol.695. P.160-164.
18. Huynh T.K.X., Lederer M. Adsorption chromatography on cellulose XI. Chiral separations with aqueous solutions of cyclodextrins as eluent // *J. Chromatogr. A.* 1994. Vol.659. P.191-197.
19. Cserhati T., Bojarski J., Fenyvesi E., Szejtli J. Reversed-phase thin-layer chromatography of barbiturates in the presence of soluble β -cyclodextrin polymer // *J. Chromatogr.* 1986. Vol.351. P.356-362.
20. Cserhati T., Szejtli J., Bojarski J. Charge-transfer chromatographic study on the inclusion complex formation of some barbituric acid derivatives with various cyclodextrins // *Chromatographia.* 1989. Vol.28, №9/10. P.455-458.
21. Lambroussi V., Piperaki S., Tsantili-Kakoulidou A. Formation of inclusion complex between cyclodextrins, as mobile phase additives in RPTLC and fluoxetine, norfluoxetine and promethazine // *J. Planar Chromatogr.* 1999. Vol.12, №2. P. 124-128.
22. Lepri L., Coas V., Desideri P.G., Checchini L. Separation of optical and structural isomers by planar chromatography with development by β -cyclodextrin solutions // *J. Planar Chromatogr.* 1990. Vol.3. P.311-316.
23. Alak A., Heilwell E., Hinze W., Armstrong D.W. Effects of different stationary phases and surfactant or cyclodextrin spray reagents on the fluorescence densitometry of polycyclic aromatic hydrocarbons and dansylated amino acids // *J. Liquid Chromatogr.* 1984. Vol.7. P. 1273-1288.
24. Armstrong D.W., Stine G.Y. Evaluation of partition coefficients to micelles and cyclodextrins via planar chromatography // *J. Amer. Chem. Soc.* 1983. Vol.105, №10. P.2962-2964.
25. Cserhati T., Bordas B., Fenyvesi E., Szejtli J. Chromatographic properties of s-triazines in the presence of soluble β -cyclodextrin polymer // *J. Inclusion Phenom.* 1983. Vol.1. P.53-59.
26. Armstrong D.W., Faulkner J.R., Han S.M. Use of hydroxypropyl- and hydroxyethyl-derivatized β -cyclodextrins for the thin-layer chromatographic separation of enantiomers and diastereomers // *J. Chromatogr.* 1988. Vol.452. P. 323-330.
27. Zarzycki P.K., Nowakowska J., Chmielewska A., Lamparczyk H. Retention properties of cyclodextrins on polyamide TLC plates // *J. Planar Chromatogr.* 1996. Vol.9. P.260-263.
28. Guilleux J.-C., Barnouin K.N., Lerner D.A. Towards a quantitative determination of retinoids complexed to cyclodextrin: the diphenyl polyene model // *Anal. Chim. Acta.* 1994. Vol.293. P.141-149.
29. Lederer M., Leipzig-Pagani E. A simple alternative determination of the formation constant for the inclusion complex between rutin and β -cyclodextrin // *Anal. Chim. Acta.* 1996. Vol.329. P.311-314.

-
30. Darwish Y., Cserhati T., Forgacs E. Reversed-phase thin-layer chromatography of various pesticides in the presence of water-soluble β -cyclodextrin // J. Chromatogr. 1994. Vol.38, №7/8. P.509-513.
 31. Martin Davies P., Savage James R. Correlation analysis of the host-guest interaction of α -CD and substituted benzenes // J. Chem. Res. Synop. 1993. №3. P.94-95.
 32. Buvári A., Barcza L. β -Cyclodextrin complex of different type with inorganic compounds // Inorg. Chim. Acta. 1979. Vol.33, №2. P.179-180.
 33. Акимова Т.Г., Сянава Е.М., Саввин С.Б. Тонкослойная хроматография триарилметановых реагентов // Журн. аналит. химии. 1982. Т. 37, вып.6. С.999-1007.
 34. Государственная Фармокопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. 11 издание. – М.: Медицина, 1987, 1989, вып. 1, 2. 359с.
 35. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей. Москва, 2002. С.189-198.
 36. Перельман Я.М. Анализ лекарственных форм. Практическое руководство. Госуд. изво. мед. лит. МЕДГИЗ. 1961. 616с.
 37. Скурихин И.М., Нечаев А.П. Все о пище с точки зрения химика. М: Высшая школа. - 1991. 287с.
 38. Шатц В.Д., Сахартов О.В. Высокоэффективная жидкостная хроматография // Рига: Зинатне. - 1988. – 390 с.

Работа выполнена при поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (контракт 02.513.11.3028).