

ВИВЧЕННЯ ЗАКОНОМІРНОСТЕЙ УТРИМУВАННЯ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ СУБСТАНЦІЙ РЯДУ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛТІОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ ТА ЇХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ВЕРХ/ДМД-МС

Б.О.Варинський, Є.Г.Книш, В.В.Парченко, О.І.Панасенко, А.Г.Каплаушенко

Запорізький державний медичний університет
69035, пр. Маяковського, 26, Запоріжжя, Україна. E-mail: varinsky@zsmu.zp.ua

Ключові слова: характеристики утримування; 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатні кислоти; ВЕРХ/ДМД-МС

Похідні 1,2,4-триазолу є потенційними лікарськими речовинами з різноманітною біологічною активністю. Контроль стадій отримання таких сполук на дослідному і виробничому етапі є важливим завданням сучасної фармацевтичної науки. Найбільш універсальним і селективним методом, що дозволяє підтвердити структуру як основних речовин, так і домішок та визначити кількісний вміст аналітів, є ВЕРХ/ДМД-МС. Метою дослідження є вивчення залежності параметрів утримування ряду 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот та їх солей, що є кінцевими продуктами у синтезі зареєстрованих і потенційних лікарських речовин за 8 схемами синтезу, від вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі за умов ВЕРХ/ДМД-МС-визначення. Встановлено залежність коефіцієнта ємності k від вмісту ацетонітрилу для ряду 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот та їх солей. Показані можливості вибору умов хроматографічного визначення цих сполук як окремо, так і в сумішах. Встановлено, що для досліджуваних 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот до 65% вмісту ацетонітрилу в елюенті спостерігається обернено-фазовий механізм утримування, а потім іонообмінний механізм взаємодії з силанольними групами. Показано експоненційний характер взаємозв'язку між $\log D$ та коефіцієнтами ємності досліджуваних сполук при 15% вмісті ацетонітрилу в складі рухомої фази. Встановлено, що взаємозв'язок між $\log D$ та десятковими логарифмами коефіцієнтів ємності досліджуваних сполук при 15% вмісті ацетонітрилу в складі рухомої фази носить лінійний характер.

THE STUDY OF RETENTION REGULARITIES FOR THE POTENTIAL DRUG SUBSTANCES OF 1,2,4-TRIAZOL-3-YLTHIOACETIC ACIDS AND THEIR SALTS SERIES BY THE METHOD OF HPLC/DAD-MS

B.O.Varynskyi, Ye.G.Knysh, V.V.Parchenko, O.I.Panasenko, A.G.Kaplaushenko

Key words: retention characteristics; 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids; HPLC/DMD-MS

The derivatives of 1,2,4-triazole are potential drug substances with various biological activity. The control of stages for obtaining such compounds at the research and production phase is an important task of modern pharmaceutical science. HPLC/DAD-MS is the most universal and selective method, which allows to confirm the structure both of active substances and impurities and determine the content of analytes. The aim of the research is to study the dependence of the retention characteristic for the series of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts, which are the target products in the synthesis of the registered and potential drug substances by 8 synthetic schemes, on the content of acetonitrile in the mobile phase under the conditions of HPLC/DAD-MS determination. The dependence of the capacity factor k on the content of acetonitrile for 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts has been determined. The possibilities of choice of conditions for determining these compounds both individually and in mixtures have been shown. It has been found that the reversed-phase retention mechanism for 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids under study up to 65% content of acetonitrile in the eluent, and then the ion-exchange mechanism of interaction with silanol groups are observed. The exponential character of correlation between $\log D$ and capacity factors for the compounds tested has been determined for 15% content of acetonitrile in the mobile phase. It has been determined that correlation between $\log D$ and decimal logarithms of capacity factors for the compounds to be investigated has the linear character for 15% content of acetonitrile in the mobile phase.

ИЗУЧЕНИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ УДЕРЖИВАНИЯ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СУБСТАНЦИЙ РЯДА 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛТІОАЦЕТАТНЫХ КИСЛОТ И ИХ СОЛЕЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ/ДМД-МС

Б.О.Варинский, Е.Г.Кныш, В.В.Парченко, О.И.Панасенко, А.Г.Каплаушенко

Ключевые слова: характеристики удерживания; 1,2,4-триазол-3-илтїоацетатные кислоты; ВЭЖХ/ДМД-МС

Производные 1,2,4-триазола являются потенциальными лекарственными веществами с различной биологической активностью. Контроль стадий получения таких соединений на исследовательском и производственном этапе является важной задачей современной фармацевтической науки. Наиболее универсальным и селективным методом, позволяющим подтвердить структуру как основных веществ, так и примесей и определять количественное содержание анализов, является ВЭЖХ/ДМД-МС. Целью исследования является изучение зависимости параметров удерживания ряда 1,2,4-триазол-3-илтїоацетатных кислот и их солей, являющихся конечными продуктами в синтезе зарегистрированных и потенциальных лекарственных веществ по 8 схемам синтеза, от содержания ацетонитрила в подвижной фазе в условиях ВЭЖХ/ДМД-МС-определения. Установлена зависимость коэффициента емкости k от со-

держання ацетонітрила для ряду 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот и их солей. Показаны возможности выбора условий хроматографического определения этих соединений как отдельно, так и в смесях. Установлено, что для исследуемых 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатных кислот до 65% содержания ацетонітрила в элюенте наблюдается обращенно-фазовый механизм удерживания, а затем ионно-обменный механизм взаимодействия с силанольными группами. Установлен экспоненциальный характер взаимосвязи между $\log D$ и коэффициентами емкости исследуемых соединений при 15% содержании ацетонітрила в составе подвижной фазы. Установлено, что взаимосвязь между $\log D$ и десятичными логарифмами коэффициентов емкости исследуемых соединений при 15% содержании ацетонітрила в составе подвижной фазы носит линейный характер.

Похідні 1,2,4-триазолу є потенційними лікарськими речовинами з різноманітною біологічною активністю. Контроль стадій отримання таких сполук на дослідницькому і виробничому етапі є важливим завданням сучасної фармацевтичної науки. Найбільш універсальним і селективним методом, що дозволяє підтверджувати структуру як основних речовин, так і домішок та визначати кількісний вміст аналітів, є високоефективна рідинна хроматографія з діодно-матричним (ВЕРХ-ДМД) та мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-МС).

Необхідною вимогою розробки ВЕРХ-методик з ДМД- та МС-детекцією є оптимізація мас-спектрометричного детектування і хроматографічного розділення. Для того щоб підібрати оптимальні умови хроматографічного визначення напівпродуктів та сировини при синтезі солей 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот, з яких деякі вже зареєстровані і використовуються в сучасній ветеринарії (трифузол, авестім), а деякі (тіокс) знаходяться на стадії реєстрації і впровадження у виробництво, необхідно було дослідити залежність їх хроматографічного утримування від різних факторів.

Існує багато робіт, в яких описано дослідження утримування різних сполук від структури та властивостей сорбатів. Наприклад, це може бути коефіцієнт розподілу між октанолом та водою:

$$\log P_{\text{октанол/вода}} = \log \frac{[\text{сполука}]_{\text{октанол}}^{\text{неіоніз}}}{[\text{сполука}]_{\text{вода}}^{\text{неіоніз}}} \quad (1)$$

Лінійну залежність між логарифмами коефіцієнта розподілу та коефіцієнта ємності можна знайти в монографії [1]:

$$\lg k = a + \lg P_{ij} \quad (2)$$

де P_{ij} – коефіцієнт розподілу речовин між фазами i та j .

Ряд публікацій присвячений дослідженню взаємозв'язку між характеристиками утримування та коефіцієнтами розподілу, які найчастіше використовуються для визначення характеристик ліпофільності за результатами утримування в обернено-фазовій ВЕРХ (ОФ ВЕРХ) [2-9]. Авторами [10] наведені дані щодо визначення ліпофільності нових тіосемікарбазидів та похідних 1,2,4-триазол-3-тіонів на підставі результатів ОФ ВЕРХ та теоретичних розрахунків.

F. Lombardo із співавторами [11] досліджували залежності утримування та $\log D$ для іоногенних сполук:

$$\log D_{\text{октанол/вода}} = \log \frac{[\text{сполука}]_{\text{октанол}}^{\text{іоніз}} + [\text{сполука}]_{\text{октанол}}^{\text{неіоніз}}}{[\text{сполука}]_{\text{вода}}^{\text{іоніз}} + [\text{сполука}]_{\text{вода}}^{\text{неіоніз}}} \quad (3)$$

Визначені залежності в більшості робіт пропонується використовувати для експериментального визначення $\log P$ та $\log D$, які є важливими показниками при вивченні ADME (адсорбції, дистрибуції, метаболізму та екскреції).

Утримування сполук також залежить від властивостей рухомої фази, зокрема від концентрації органічного модифікатора. Так, існує лінійна залежність між логарифмом коефіцієнта ємності та вмістом органічного розчинника [12]:

$$\lg k = a - b \cdot \%B, \quad (4)$$

де: $\%B$ – процентний вміст органічного модифікатора; a та b – константи. Існує декілька робіт, де наведені результати досліджень залежності утримування від вмісту ацетонітрилу [13-15].

З метою дослідження характеру взаємозв'язку часу утримування та складу рухомої фази для ВЕРХ-ДМД та ВЕРХ-МС визначення ряду 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот (сполуки **1-8**) та їх солей (сполуки **9-15**) нами було експериментально вивчено залежність коефіцієнта ємності k для діодно-матричного та мас-спектрометричного детектора від вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі, який є найбільш суттєвим і специфічним для різних сполук фактором утримування.

Мас-спектрометричне детектування проводили в режимі іонізації в електроспреї, оптимальні умови якої були встановлені нами експериментально [16] (таблиця).

Раніше авторами [17-19] були описані умови ВЕРХ-визначення похідних ряду 1,2,4-тіотриазолів. Як органічний модифікатор застосовували ацетонітрил. Авторами запропонували проводити визначення в кислому середовищі ($\text{pH} \leq 3,0$); при цьому для його створення обрали фосфатну кислоту.

Ми запропонували використовувати формиатну кислоту як більш летку і більш зручну для використання при мас-спектрометричному детектуванні.

1,2,4-Триазол-3-ілтїоацетатні кислоти та відповідні солі елююються практично однаково, тому що в кислому середовищі елюенту солі переходять у кис-

Оптимальні умови іонізації досліджуваних сполук в електроспреї
(Т – температура газу-осушувача, U – напруга на фрагментаторі, Р – тиск на небулайзері)

Кислоти	SIM, m/z	Оптимальні умови			Солі	SIM, m/z	Оптимальні умови		
		T	U	P			T	U	P
1	343	300	142	48	9	343	300	142	53
2	302	100	138	10	10	302	247	149	46
3	237	300	144	51	11	237	300	144	50
4	335	300	139	51	12	335	300	141	52
5	273	224	135	48	14	273	228	138	57
6	287	234	137	49	13	287	300	144	10
7	259	300	140	53					
8	266	201	0	56	15	266	300	145	60

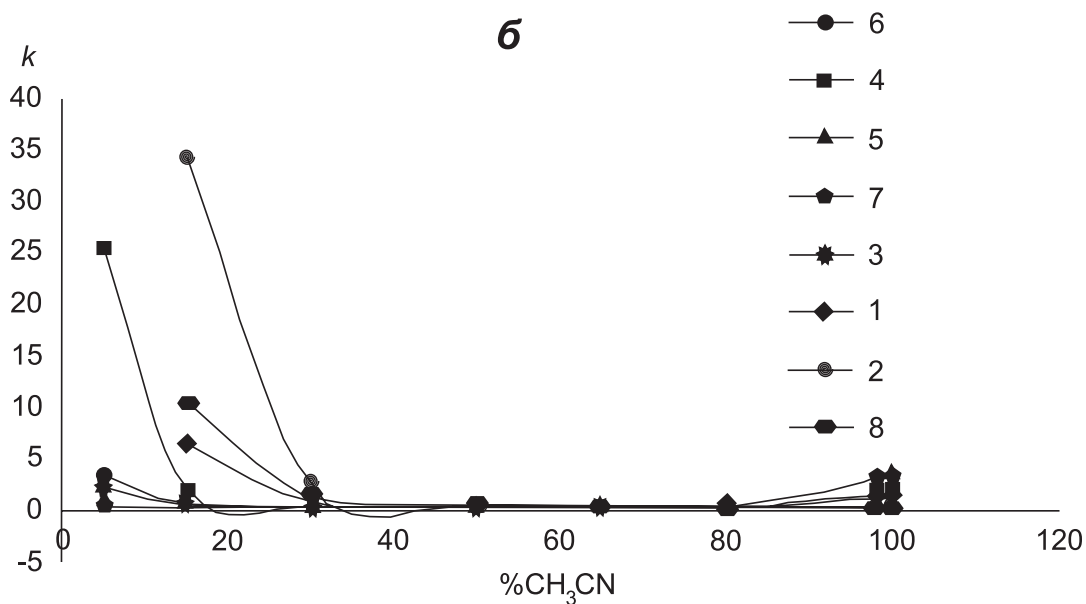
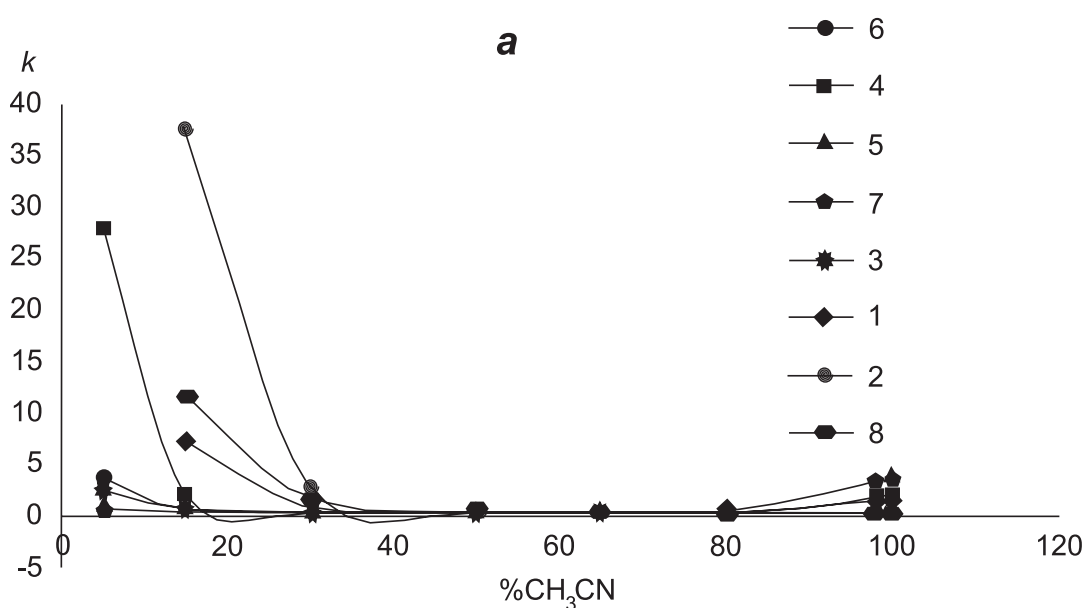


Рис. 1. Залежність коефіцієнта ємності k 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот **1-8** від концентрації ацетонітрилу в складі рухомої фази: **а** – діодно-матричний детектор; **б** – мас-спектрометричний детектор.

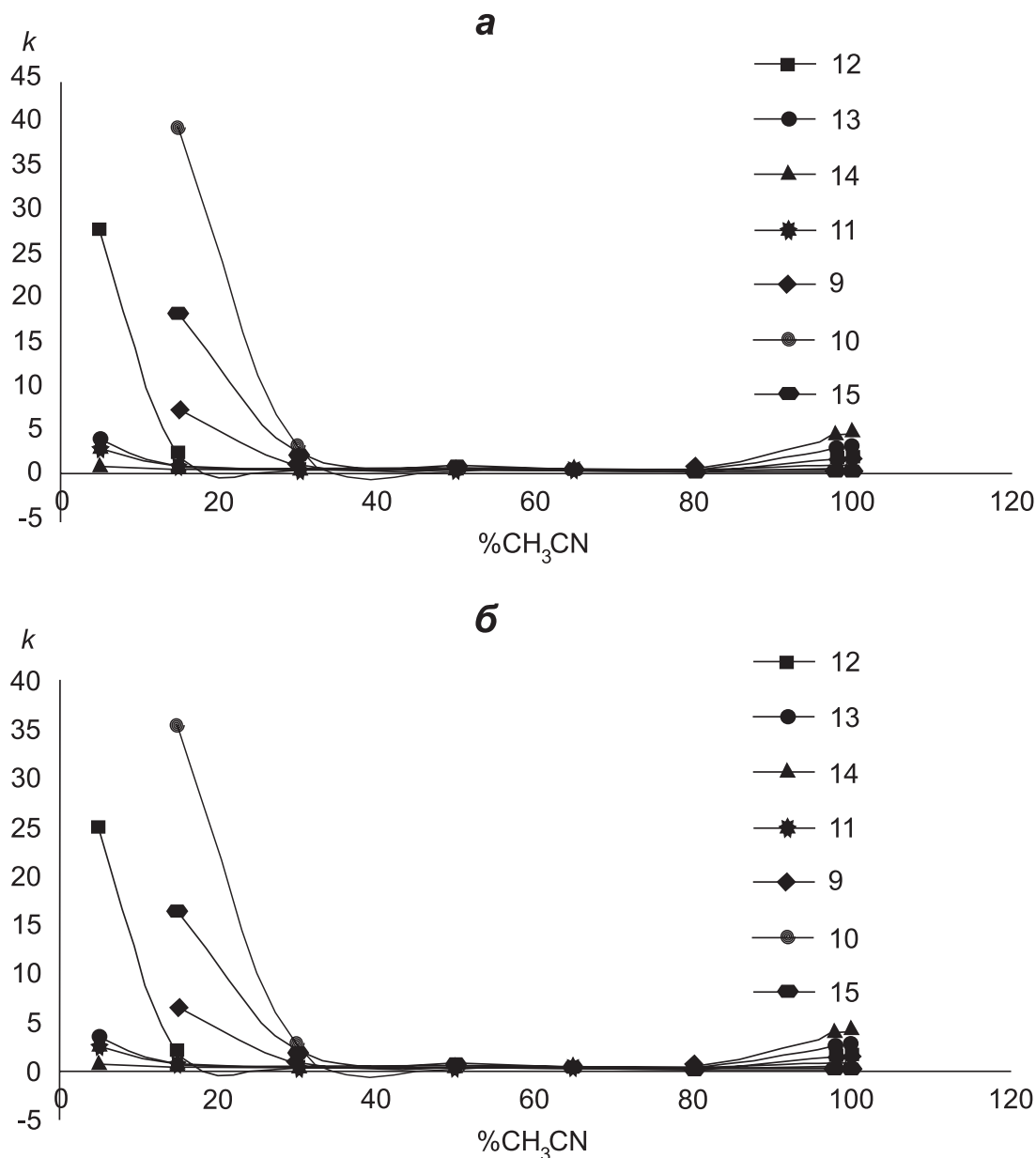


Рис. 2. Залежність коефіцієнта ємності k солей 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот **9-15** від концентрації ацетонїтрилу в складї рухомої фази: **а** – діодно-матричний детектор; **б** – мас-спектрометричний детектор.

лотну форму (рис. 1, 2). Можна зазначити, що для досліджуваних 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот **1-8** спочатку спостерігається зменшення коефіцієнта ємності зі зростанням вмісту ацетонїтрилу (обернено-фазовий механїзм утримування). В обернено-фазовій хроматографії утримування є меншим для менш полярних рухомих фаз, зі зростанням концентрації ацетонїтрилу полярність рухомої фази знижується, тому утримування також зменшується [1, 12, 20].

На рис. 3 показано залежність логарифму коефіцієнта ємності від логарифму вмісту ацетонїтрилу для мас-спектрометричного детектора для досліджуваних кислот та солей відповідно. Для більшості аналітів спостерігається така закономірність – практично лінійне зниження логарифму коефіцієнта ємності із зростанням логарифму вмісту

ацетонїтрилу при його зміні від 5 до 65%. Для кислоти **8** та відповідної солі **15** спостерігається практично лінійне зниження протягом всього діапазону концентрацій ацетонїтрилу.

На рис. 4 наведені графіки залежності логарифму коефіцієнта ємності від вмісту ацетонїтрилу для мас-спектрометричного детектора.

При концентрації ацетонїтрилу більше 65% фіксується зростання коефіцієнта ємності зі збільшенням вмісту ацетонїтрилу (іонно-обмінний механїзм взаємодії з силанольними групами). Повідомляється [1], що подібна залежність спостерігається для широкого кола пропонованих лікарських речовин основного характеру. В роботі [1] також стверджується, що підвищення утримування при більших концентраціях органічного модифікатора обумовлене полярною взаємодією речо-

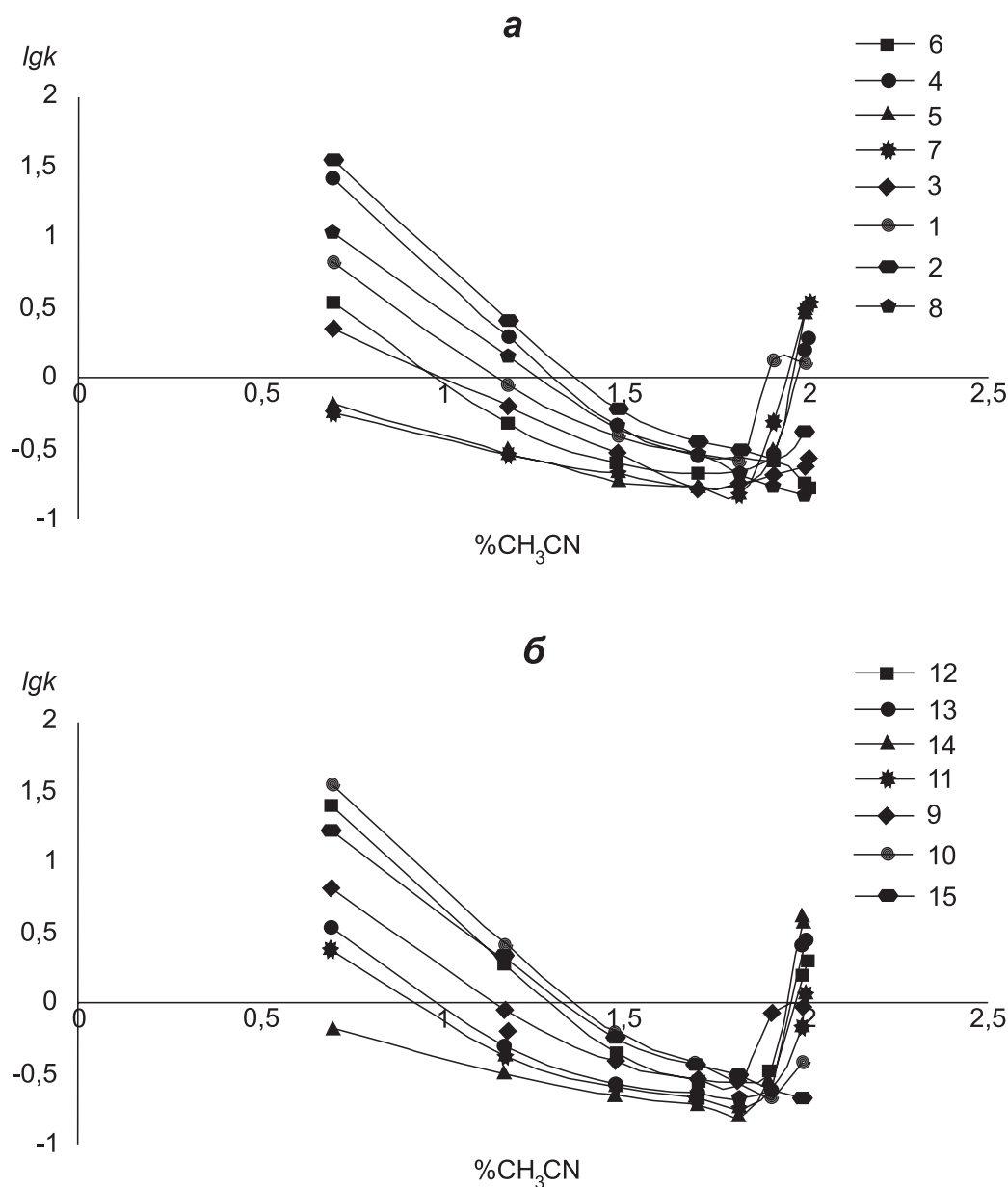


Рис. 3. Залежність логарифму коефіцієнта ємності lgk від логарифму концентрації ацетонітрилу в складі рухомої фази: **а** – 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатні кислоти **1-8**; **б** – солі 1,2,4-триазол-3-ілітіоацетатних кислот 9-15.

вин із стаціонарною фазою; найбільш ймовірним механізмом такої взаємодії є іонний обмін.

На підставі отриманих залежностей можна обрати умови хроматографічного дослідження з необхідним часом аналізу окремих сполук, а також підібрати умови визначення таких сполук у сумішах, визначивши максимальну різницю в коефіцієнтах утримування графічним способом для розробки методик їх кількісного визначення як в індивідуальних препаратах, так і в комбінованих засобах.

Раніше нами були досліджені і описані закономірності утримування гідразидів та карботіоамідів 1,2,4-триазол-3-тіоацетатних кислот та відповідних 1,2,4-триазол-3-тіонів [21], що є вихідними речовинами для синтезу досліджуваних кислот та їх солей, і тому можуть бути присутніми як домішки в потенційних лікарських субстанціях.

Інформація щодо характеру залежностей параметрів хроматографічного утримування від вмісту ацетонітрилу в складі рухомої фази як для діючих речовин, так і для можливих домішок може стати теоретичним підґрунтям для створення комплексних методик їх визначення у сумішах.

Для того щоб охарактеризувати ліпофільні властивості та врахувати іонізацію сполук при різних рН, було розраховано значення $\log D$. Даний показник з більшою, ніж для $\log P$, достовірністю може бути використаний для характеристики утримування сполук, оскільки він залежить від рН середовища і враховує їх іоногенний характер. Дослідження утримування проводили з використанням кислотного буфера (форміатна кислота) з метою зменшення взаємодії нітрогеновмісних

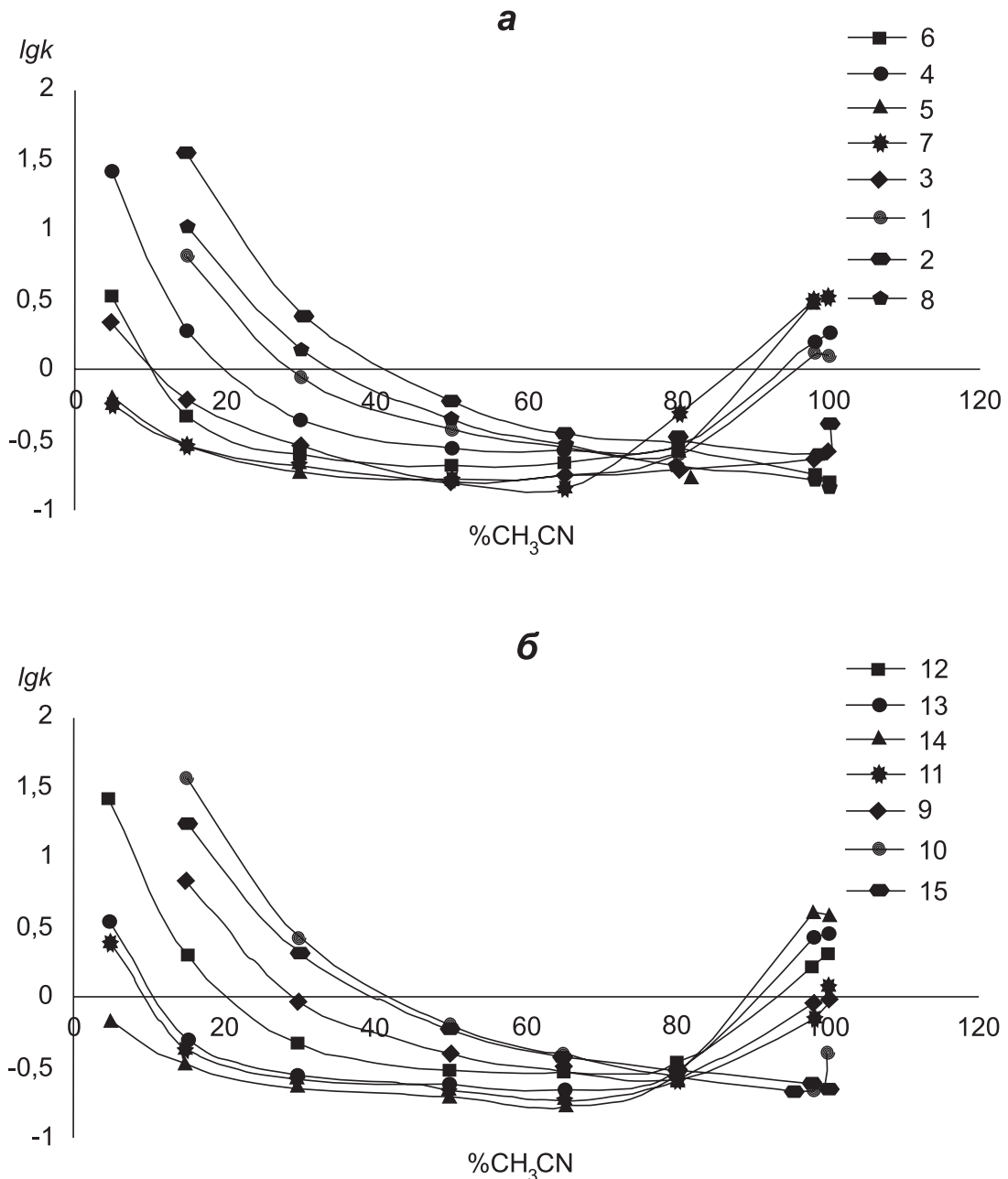


Рис. 4. Залежність логарифму коефіцієнта ємності $\lg k$ від концентрації ацетонітрилу в складі рухомої фази:
а – 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатні кислоти **1-8**; **б** – солі 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот **9-15**.

сполук з силанольними групами та збільшення утримування за обернено-фазовим механізмом за рахунок протонування карбоксильних груп; рН буферного розчину (0,1% формиатної кислоти) становить (якщо вважати, що елюент складається тільки з води) наступну величину:

$$pH = 1/2pK_a - 1/2\lg C_a = 1/2 \cdot 3,75 - 1/2 \cdot \lg 0,0265 = 2,66. \quad (5)$$

Отримане експериментальне значення рН складає 2,76.

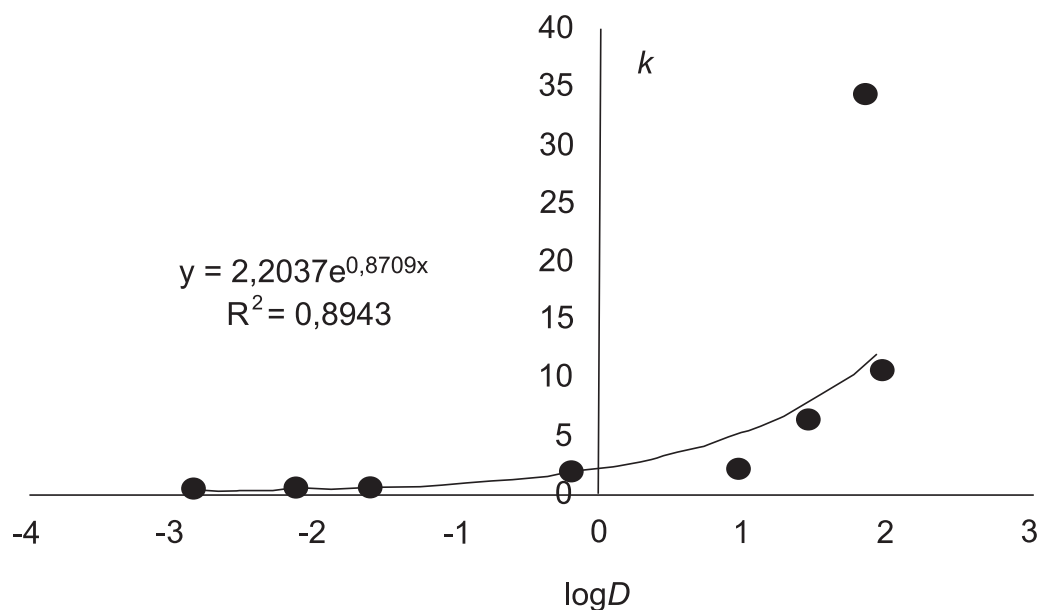
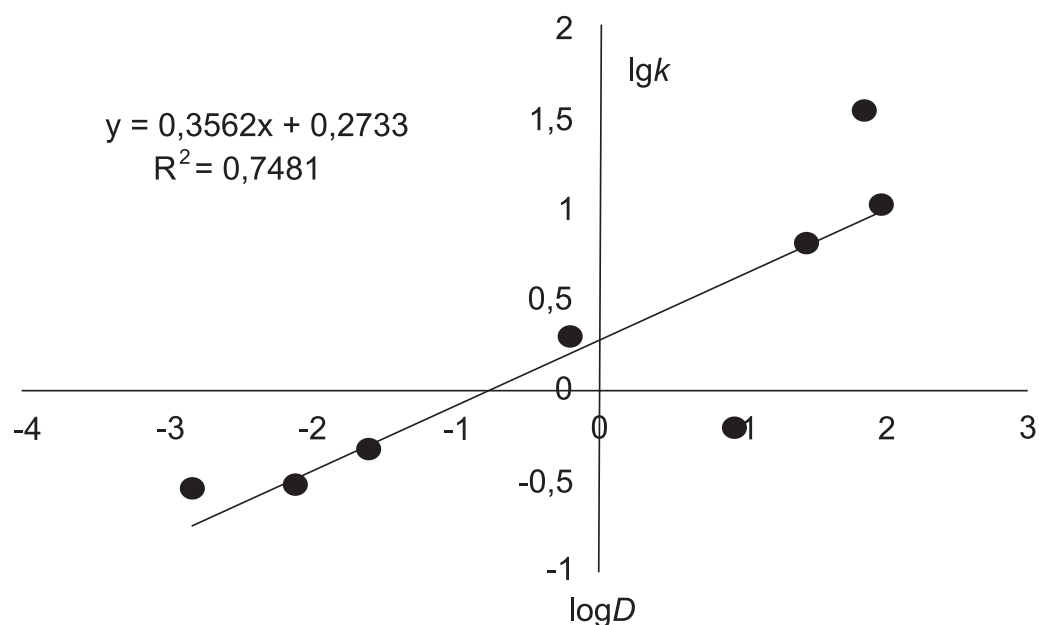
Нами було розраховано $\log D$ для досліджуваних сполук; коефіцієнти ємності при цьому синхронно (експоненціальна залежність) змінюються з розра-

хованими значеннями $\log D$ (рис. 5). Взаємозв'язок $\lg k$ та $\log D$ носить лінійний характер (рис. 6).

Експериментальна частина

В роботі досліджено 2 групи субстанцій нових сполук, синтезованих на кафедрах фізколоїдної хімії (зав. каф. – д. фарм. н., доц. Каплаушенко А.Г.), токсикологічної та неорганічної хімії (зав. каф. – д. фарм. н., проф. Панасенко О.І.) Запорізького державного медичного університету, структуру яких було попередньо доведено методами ^1H ЯМР-спектроскопії:

група I: 2-((R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетатні кислоти, де R:
1 – 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл);

Рис. 5. Залежність коефіцієнта ємності k 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот **1-8** (при 15% CH_3CN) від $\log D$.Рис. 6. Залежність логарифму коефіцієнта ємності $\lg k$ 1,2,4-триазол-3-ілтіоацетатних кислот **1-8** (при 15% CH_3CN) від $\log D$.

- 2** – 4-феніл-5-(фуран-2-іл);
3 – 5-(піридин-4-іл);
4 – 4-феніл-5-(морфолінометил);
5 – 4-метил-5-(морфолінометил);
6 – 4-етил-5-(морфолінометил);
7 – 5-(морфолінометил);
8 – 5-(2-метоксифеніл);
група II: солі кислот групи I:
9 – морфолін-4-ій кислоти **1**;
10 – піперидин-1-ій кислоти **2**;
11 – морфолін-4-ій кислоти **3**;
12 – морфолін-4-ій кислоти **4**;
13 – морфолін-4-ій кислоти **6**;
14 – піперидин-1-ій кислоти **5**;

15 – цинкова сіль кислоти **8**.

Для кислоти **7** солі не досліджували у зв'язку з їх високою гігроскопічністю.

Для досліджуваних сполук готували розчини з концентрацією 1 мг/мл в суміші ацетонітрилу з водою (1:1); для сполук **3** та **15** як розчинник використовували диметилсульфоксид.

Дослідження методом високоефективної рідинної хроматографії проводили за таких умов:

- прилад – Agilent 1260 Infinity HPLC System (дегазатор, бінарний насос, автосамплер);
- програмне забезпечення – OpenLAB CDS;
- колонка – $\varnothing 4,6 \times 30$ мм, обернена фаза Zorbax SB C18, 1,8 мкм;

- температура колонки – 40°C;
- елюент А – H₂O – 0,1% HCOOH;
- елюент В – CH₃CN – 0,1% HCOOH;
- потік – 400 мкл/хв;
- ізократичні режими – 5, 15, 30, 50, 65, 80, 98 та 100% В;
- детектор: 1) діодно-матричний ($\lambda = 254$ нм); 2) одноквадрупольний мас-спектрометр Agilent 6120: джерело іонів – API-ES; полярність – позитивна; режим SIM; газ-осушувач – азот (швидкість – 10 л/хв); сканування в діапазоні m/z відповідно до молекулярної маси сполук; температуру газу-осушувача, напругу на фрагментаторі та тиск на небулайзері для кожної з досліджуваних сполук наведено в таблиці.

В роботі використано ацетонітрил кваліфікації «для ВЕРХ» та формиатна кислота 100% (Merck KGaA, Darmstadt, Germany). Високоочищену воду (18 М Ω за температури 25°C) було виготовлено з використанням системи очищення води Direct Q 3UV (Millipore, Molsheim, France).

Література

1. Shatts V. D., Sahartova O. V. *Vysokoeffektivnaya zhidkostnaya hromatografiya: Osnovy teorii. Metodologiya. Primenenie v lekarstvennoy himii – High-performance liquid chromatography: Theory foundations. Methodology. Application in medicinal chemistry*, Riga: Zinatne, 1988, 390 p.
2. Podunavac-Kuzmanović S. O., Jevrić L. R., Tepić A. N., Šumić Z. *Hem. Ind.*, 2013, No.67(6), pp.933-940.
3. Nasal A., Kaliszczan R. *Curr. Comp.-Aided Drug Design*, 2006, No.2, pp.327-340.
4. Henchoz Y., Guillaume D., Martel S. et al. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2009, No.394 (7), pp.1919-1930.
5. Guillot A., Henchoz Y., Moccand C. et al. *Chem. Biodiversity*, 2009, No.6(11), pp.1828-1836.
6. Perisic-Janjic N., Kaliszczan R., Wiczling P. *Mol. Pharm.*, 2011, No.2, pp.555-563.
7. Wiczling P., Struck-Lewicka W., Kubik Ł. et al. *Anal. Chem.*, 2006, No.78(1), pp.239-249.
8. Zheng B., West L. M. J. *Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, 2009, No.33(1), pp.118-132.
9. Lombardo F., Shalaeva M. Y., Tupper K. A. et al. *J. Med. Chem.*, 2000, No.43, pp.2922-2928.
10. Hawrył A., Kuśmierz E., Hawrył M., et al. *J. Liq. Chrom. R. T.*, 2015, No.38, pp.430-437.
11. Lombardo F., Shalaeva Marina Y., Tupper Karl A. et al. *J. Med. Chem.*, 2001, No.44, pp.2490-2497.
12. Snyder L. R., Dolan J. W. *High-Performance Gradient Elution: The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model*, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2007, 461 p.
13. Xia L., Yong L., Juan Ch., Yan-Ping Sh. *J. Chrom. Sci.*, 2010, No.48, pp.76-80.
14. Baeza-Baeza J. J., Ortiz-Bolsico C., Torres-Lapasió J. R., García-Álvarez-Coque M. C. *J. Chrom. A.*, 2013, No.1284, pp.28-35.
15. Hong Y. L., Ding Y., Wang L. et al. *J. Liq. Chrom. R. T.*, 1999, No.22(6), pp.897-907.
16. Varynskyi B. O. *Odeskyi medychnyi zhurnal – Odessa medical journal*, 2015, No.4, pp.17-21.
17. Georgievskiy G. V., Kulikov A. Yu. *Farmakom*, 2009, No.2, pp.67-98.
18. Georgievskiy G. V. *Analiticheskaia khimiia v sozdanii, standartizatsii i kontroli kachestva lekarstvennykh sredstv – Analytical Chemistry in the Development, Standardization and Quality Control of Medications / Ed. by V. P. Georgievskiy*, Kharkiv: HTMT, 2011, 1450 p.
19. Snyder L. R., Kirkland J. J., Glajch J. L. *Practical HPLC Method Development*, Wiley-Interscience, 1997, 542 p.
20. Varynskyi B. O. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia: Zbirnyk naukovykh prats Ukrainskoi viiskovo-medychnoi akademii – Problems of military health care: Collection of scientific works of the Ukrainian military medical academy*, 2015, No.43, pp.320-330.

Надійшла до редакції 15.09.2015 р.

Висновки

Встановлено залежність коефіцієнта ємності k від вмісту ацетонітрилу для ряду 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот та їх солей, що є кінцевими продуктами в синтезі ряду потенційних лікарських речовин. Показано можливості вибору умов хроматографічного визначення цих сполук як окремо, так і в сумішах.

Встановлено, що для досліджуваних 1,2,4-триазол-3-ілтїоацетатних кислот до 65% вмісту ацетонітрилу в елюенті спостерігається обернено-фазовий механізм утримування, а потім іонообмінний механізм взаємодії з силанольними групами.

Показано експоненційний характер взаємозв'язку між $\log D$ та коефіцієнтами ємності досліджуваних сполук при 15% вмісті ацетонітрилу в складі рухомої фази.

Встановлено, що взаємозв'язок між $\log D$ та десятиковими логарифмами коефіцієнтів ємності досліджуваних сполук при 15% вмісті ацетонітрилу в складі рухомої фази носить лінійний характер.