



УДК 547.56

Тестирование бинарных растворителей для жидкостной хроматографии с помощью обобщенных целевых функций

Рудакова Л.В.¹, Рудаков О.Б.², Чан Хай Данг², Селеменев В.Ф.³,
Вандышев Д.Ю.³, Картавец П.А.³

¹Воронежская государственная медицинская академия, Воронеж

²Воронежский государственный архитектурно-строительный университет, Воронеж

³Воронежский государственный университет, Воронеж

Поступила в редакцию 23.03.2013 г.

Аннотация

Рассмотрена методика и результаты тестирования бинарных растворителей на эффективность их применения в экстракционно-хроматографическом анализе. Для проведения рейтинга применили обобщенные целевые функции, суммирующие с учетом весовых коэффициентов частные функции, описывающие зависимость физико-химических и технико-эксплуатационных свойств бинарных смесей от их состава.

Ключевые слова: обобщенная целевая функция, бинарные растворители, жидкостно-жидкостная экстракция, жидкостная хроматография.

The methods and results of testing of the effectiveness of applying of binary solvents in the extraction-chromatographic analysis are discussed. For the ranking the generalized objective function were used, these features are summarized with the weights private function describing the dependence of physical, chemical, technical and operational characteristics of binary mixtures on their composition.

Keywords: generalized objective function, binary solvents, solvent-solvent extraction, liquid chromatography

Введение

В работах [1-10] рассмотрены изотермы и изобары важнейших физико-химических свойств бинарных жидких систем (плотность, вязкость, показатель преломления, поверхностное натяжение, проницаемость, коэффициенты распределения аналитов в системах вода – бинарный растворитель, растворимость аналита, температура кипения, температура вспышки, оптическая плотность, порог прозрачности в УФ области спектра и др.).

Найденные зависимости могут иметь практическое значение, если для них подобраны математические модели, адекватно описывающие экспериментальные изменения свойств от состава бинарных смесей [1-10]. Эти модели можно рассматривать как частные целевые функции «свойство – состав», которые позволяют с помощью *обобщенных целевых функций* (ОЦФ) проводить рейтинг

смесей при оценке их применимости в тех или иных инструментальных методах химического анализа. В [10] для расчета ОЦФ использовали уравнение

$$F_{об} = \sum_{k=1}^S a_k \frac{F_k}{F_k^{норм}} \rightarrow \max \quad (1)$$

где $F_{об}$ – значения ОЦФ для s -той бинарной смеси растворителей, a_k – статистически обоснованный весовой коэффициент k -той целевой функции F_k , $F_k^{норм}$ – нормирующее значение для F_k , s – число составляющих (частных) целевых функций.

Перед составляющими частными целевыми функциями, которые максимизируются, ставится знак плюс, перед минимизируемыми – знак минус. Значения $F_k^{норм}$ принимаются при максимализации k -той целевой функции $F_k^{норм} = F_k^{max}$, при ее минимизации – $F_k^{норм} = F_k^{min}$. Например, если оптимизируется оптическая плотность смеси, величина $F_k^{норм}$ равна минимальному значению функции оптической плотности бинарной смеси от состава.

Практическая апробация ОЦФ такого вида выявила два главных недостатка. Во-первых, если частные функции не имеют максимумов в промежуточных составах, максимум ОЦФ приходится на один из индивидуальных растворителей, входящих в состав бинарной смеси. Этот недостаток устраняется при поиске максимума ОЦФ установлением граничных условий для частных целевых функций [10].

Например, вязкость смеси не должна иметь значения, выше которого насосная система жидкостного хроматографа не справляется из-за высокого противодавления с прокачкой бинарной смеси через хроматографическую колонку, или оптическая плотность смеси должна быть ниже рабочей аналитической волны на 30 нм для эффективного детектирования заданного аналита.

Вторая проблема связана с разными масштабами и диапазонами варьирования частных функций, с разной значимостью того или иного свойства в конкретной аналитической системе. Эта проблема решается с помощью назначения весовых коэффициентов экспертами. Методики парного, балльного сравнения, а так же прямого назначения коэффициентов веса описаны в [10].

Статистическая обоснованность среднеарифметических весовых коэффициентов, определенных с помощью нескольких экспертов, в [10] выявлялась определением коэффициентов вариабельности. Коэффициент вариабельности равен отношению стандартного отклонения к величине среднего $V = S_i / \bar{a}_i$. При $V < 0.2$ оценки экспертов можно считать согласованными. В случае $V > 0.2$ после дополнительного обсуждения важности оцениваемых параметров экспертизу необходимо проводить повторно.

Целью данной работы явилась апробация усовершенствованной методики расчета обобщенной целевой функции для поиска оптимальных решений при подборе бинарных растворителей для экстракционно-хроматографических методик определения гидрофильных и гидрофобных аналитов.

Обсуждение результатов

В данной работе предложен новый вариант ОЦФ:

$$F_{об} = \sum_{k=1}^S \alpha_k F_k \rightarrow \max, \quad (2)$$

где F_n – k -ая нормализованная целевая функция, S – число составляющих целевых функций, α_k – коэффициент веса k -ой целевой функции.

В отличие от (1) перед минимизируемыми функциями не ставится знак «минус», для них производится обратная нормировка, в результате которой максимальное значение минимизируемой функции становится равным 0, а минимальное равно 1. В предложенном алгоритме расчета ОЦФ появляется существенное преимущество – минорные изменения таких важных для оптимизации свойств, как порог прозрачности в УФ-свете, показатель преломления и др., изменяются в нормализованной функции от 0 до 1, а не в пределах сотых и тысячных долей. Например, показатель преломления воды равен 1.3330, а ацетонитрила – 1.3441, у смесей ацетонитрил – вода показатель преломления имеет значения, близкие к аддитивному промежуточному значению, проявляя отклонения от линейной зависимости в пределах <1.0%. С другой стороны, в таких целевых функциях, как изменение ПДК, стоимости и др., диапазон изменений фиксируются не в разы, а опять же в пределах 0-1. Так, стоимость 1 л ацетонитрила «для ВЭЖХ» равна 1500, а дистиллированной воды – 10 рублей, ПДК метанола – 5, а ИПС – 980 мг/м³. В этом случае важность целевой функции того или иного свойства сравнительно легко выделять с помощью коэффициента веса. Для более точной оценки согласованности назначения коэффициентов веса в работе использовали не коэффициенты вариабельности, а коэффициенты конкордации [11].

Дисперсионный коэффициент конкордации определяли как отношение оценки дисперсии к максимальному ее значению $W = \frac{D}{D_{\max}}$. Коэффициент конкордации изменяется от 0 до 1, поскольку $0 \leq D \leq D_{\max}$. Для хорошего совпадения мнений экспертов $W \geq 0.8$.

Какие свойства бинарных смесей наиболее востребованы при оценке применимости смеси растворителей в экстракционно-хроматографическом анализе? Это смешиваемость с водой. Для использования смеси в качестве элюентов в обращенно-фазовой хроматографии (ОФХ) желательна полная смешиваемость, либо частичная, если растворитель применяется в качестве минорного модификатора водного элюента. С другой стороны, несмешиваемость с водой бинарных растворителей, поверхностное натяжение (σ), в особенности межфазное, важны при оптимизации жидкостно-жидкостной экстракции (ЖЖЭ) аналитов из водных растворов. Смешиваемость с гексаном, как одним из компонентов гидрофобных экстрагентов или нормально-фазовых элюентов имеет значение в ЖЖЭ и нормально-фазовой хроматографии (НФХ). Полная или частичная растворимость аналита в смеси – обязательное требование при подготовке пробы практически в любом хроматографическом анализе. Если аналит, как часто бывает, плохо растворим в воде, подбираются водно-органические смеси, в котором он растворим. Показатель преломления (n_D) смеси важен при рефрактометрическом детектировании (РМД), диэлектрическая проницаемость (ϵ_r) – при электрохимическом детектировании (ЭХД), оптическая плотность (A) – при спектрофотометрическом детектировании (СФД). Учет плотности (ρ), вязкости (η), проницаемости смесей (Ψ), применяемых в качестве подвижной фазы, целесообразен при оптимизации состава элюента как в колоночной, так и в планарной хроматографии. Давление пара над растворителем ($P_{\text{пар}}$), температуры кипения ($t_{\text{кип}}$), вспышки ($t_{\text{всп}}$), самовоспламенения ($t_{\text{свп}}$), химическая стабильность (ХС) важны при оценке пожаровзрывобезопасности методик, в которых применяются смеси. Запах, наркотические свойства (H), ПДК необходимо

учитывать при рейтинге экологической безопасности; липофильность (R_L) смеси определяет ее способность экстрагировать из водной фазы гидрофобные аналиты, а также ее элюирующую способность в ОФХ[15]; Наконец, стоимость (\$) готовой смеси играет большую роль в ЖЖЭ и препаративной хроматографии, в которых велик расход растворителей, в массовых рутинных анализах экономические показатели также весьма важны. Все указанные характеристики бинарных смесей были заложены в базу данных в рабочих книгах Microsoft Office Excel (или Access) в виде частных целевых функций, построенных на основе экспериментальных данных.

На рис. 1-3 приведены серии частных целевых функций F_n для 3 систем: вода – ацетонитрил, вода – метанол и гексан – изопропанол. Первые две системы типичны для ОФХ, третья – для НФХ. Система вода – ацетонитрил особо интересна с точки зрения гидрофильной ЖЖЭ с применением высаливателей или холодного варианта ЖЖЭ [12-14]. Обозначение φ_2 относится к величине объемной доли более активного растворителя в бинарной смеси (модификатора). Некоторые функции F_n аддитивны и линейно изменяются от 0 до 1 или от 1 до 0.

Если характер зависимости свойства смеси от состава не изучен, она также описывается аддитвным уравнением. Для некоторых свойств таких исходных растворителей как вода, галогенуглеводороды, для возможности расчетов были приняты условные значения. Так, для ПДК воды условно принято значение 1000 мг/м^3 , температура вспышки воды и галогеналканов, соответственно, $+200 \text{ }^\circ\text{C}$, а самовоспламенения $+2000 \text{ }^\circ\text{C}$.

Тестирование бинарных растворителей с использованием ОЦФ, рассчитанных по (1) показало, что включение слишком большого числа F_n в ОЦФ нивелирует важные свойства растворителей, слишком занижая их вес в конечной функции. Тестируемые свойства бинарных растворителей целесообразно разбить на 3 группы: 1) совместимость с методом детектирования и аналитом; 2) совместимость с хроматографической колонкой (или пластиной) и аппаратурой, подающей элюент в хроматографическую систему; 2) экономический и практический аспекты применения, безопасность.

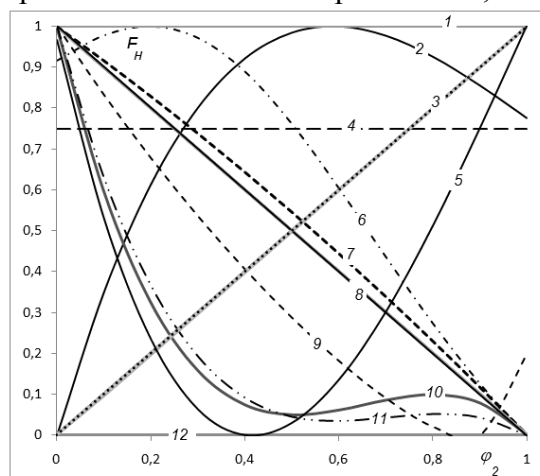


Рис. 1. Нормализованные целевые функции для бинарной смеси вода – ацетонитрил:
1 – смешиваемость с водой; 2 – n_D ;
3 – растворимость аналита, $P_{нар}$; \$, R_L ;
запах, H ; 4 – $XС$; 5 – Ψ ; 6 – η ; 7 – ε_r ; 8 – ρ ,
ПДК, $t_{свп}$; 9 – $t_{кип}$; 10 – σ ; 11 – $t_{всп}$;
12 – смешиваемость с гексаном

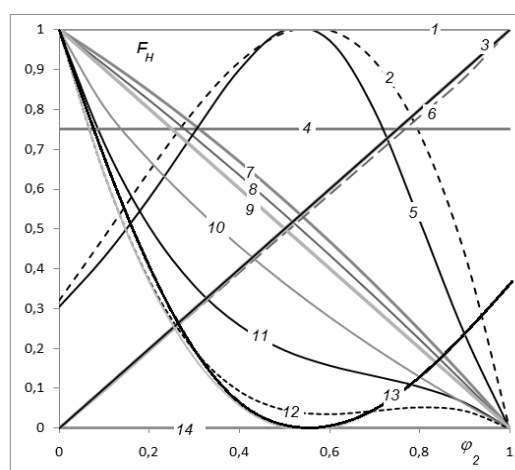


Рис. 2. Нормализованные частные целевые функции для бинарной смеси вода – метанол: 1 – смешиваемость с водой; 2 – n_D ;
3 – растворимость аналита, $P_{нар}$, R_L ; запах, H ; 4 – $XС$; 5 – η ; 6 – \$; 7 – ε_r ; 8 – ρ ; 9 – ПДК;
 $t_{свп}$; 10 – $t_{кип}$; 11 – σ ; 12 – $t_{всп}$; 13 – Ψ ;
14 – смешиваемость с гексаном

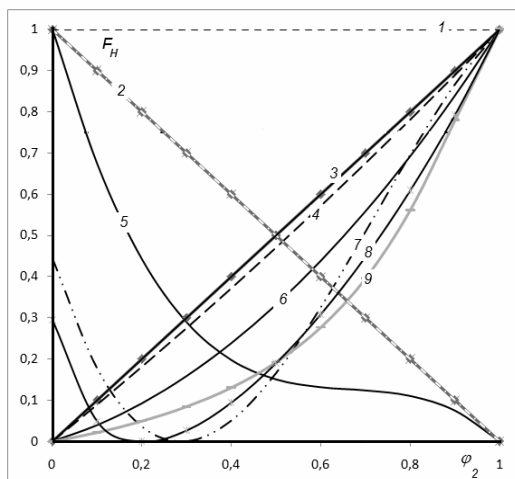


Рис. 3. Нормализованные частные целевые функции для бинарной смеси гексан – изопропанол: 1 – смешиваемость с гексаном; 2 – $P_{\text{пар}}$, \mathcal{S} , R_L , ПДК, ХС; H , запах; 3 – растворимость аналита, $t_{\text{свп}}$, смешиваемость с водой; 4 – ρ ; 5 – σ ; 6 – ε_r ; 7 – n_D ; 8 – $t_{\text{кип}}$; 9 – η

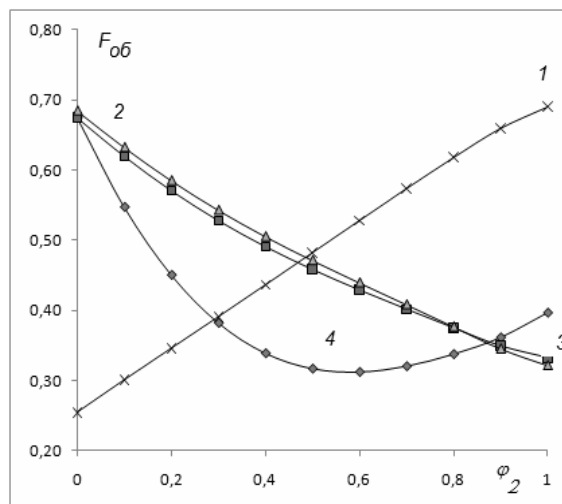


Рис. 4. Обобщенные целевые функции для смеси вода – ацетонитрил: 1 – ЖЖЭ гидрофильными растворителями; 2 – ОФХ, ЭХД; 3 – ОФХ, УФД; 4 – ОФХ, РМД

Первая и третья группа свойств носят универсальный характер, 2-я группа рассчитана в первую очередь на применение в жидкостной хроматографии и ЖЖЭ.

При поиске ОЦФ необходимо максимально точно сформулировать условия для конкретной аналитической задачи, для которой проводится рейтинг бинарных систем. На рис. 4-6 приведены примеры расчетов ОЦФ для 3 систем бинарных растворителей на предмет их применения в ЖЖЭ гидрофильными и гидрофобными смесями растворителей, ВЭЖХ в условиях обращенно-фазового и нормально-фазового режимов с использованием УФД, РМД и ЭХД.

Частные функции и коэффициенты веса для расчета ОЦФ, приведены в табл. 1 и 2.

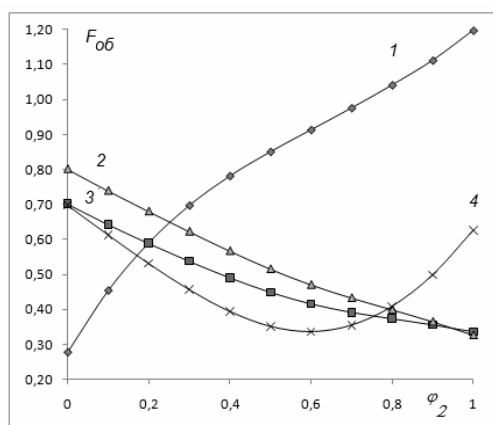


Рис. 5. Обобщенные целевые функции для смеси вода – метанол: 1 – ЖЖЭ гидрофильными растворителями; 2 – ОФХ, ЭХД; 3 – ОФХ, УФД; 4 – ОФХ, РМД

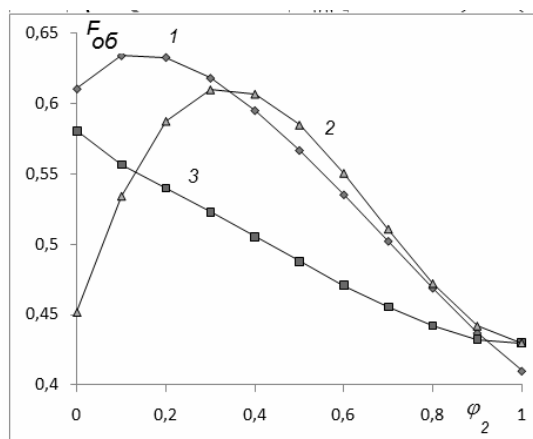


Рис. 6. Обобщенные целевые функции для смеси гексан – изопропанол: 1 – ЖЖЭ гидрофобными растворителями; 2 – НФХ, РМД; 3 – НФХ, УФД

Как видно из рис. 4-6, ОЦФ зачастую не имеют максимума в области промежуточных составов, поэтому окончательный вывод о рейтинге той или иной системы применительно к конкретной аналитической задаче также необходимо определять введением граничных условий, накладываемых техническим заданием.

Таблица 1. Величины α_k для некоторых частных целевых функций в ОЦФ для вариантов: 1 – УФД; 2 – РМД; 3 – ЭХД; 4 – ЖЖЭ, коэфф. конкордации $W=0.79$

№	Оптическая плотность	n_D	ε_r	σ	$t_{зам}$	Растворимость аналита	ρ	η	R_L
1	0.30	0.01	0	0.01	0.05	0.05	0.02	0.05	0.01
2	0.01	0.30	0	0.01	0.05	0.05	0.02	0.05	0.01
3	0.01	0.01	0.30	0.01	0.04	0.05	0.02	0.05	0.01
4	0	0	0	0.05	0.10	0.05	0.02	0.04	0.30

Таблица 2. Величины α_k для некоторых частных целевых функций в ОЦФ для вариантов: 1 – УФД; 2 – РМД; 3 – ЭХД; 4 – ЖЖЭ, $W=0.79$

№	Стоимость	$t_{кип}$	$t_{свп}$	$t_{всп}$	$P_{пар}$	ПДК	Наркотические свойства	ψ
1	0.13	0.05	0.01	0.05	0.05	0.15	0.05	0.01
2	0.13	0.05	0.01	0.05	0.05	0.15	0.05	0.01
3	0.13	0.05	0.01	0.05	0.05	0.15	0.05	0.01
4	0.10	0.10	0.01	0.05	0.02	0.10	0.05	0.01

Как установлено в результате расчетов величин ОЦФ, смеси гексан - модификатор имеют в целом рейтинг для ЖЖЭ ниже, чем гидрофильные смеси растворителей. В первую очередь это связано с невысокими коэффициентами распределения аналитов, большой пожаровзрывоопасностью и большой стоимостью гидрофобных растворителей. Рейтинг типовых составов ПФ для ОФХ выше, чем рейтинг типовых составов для НФХ, не смотря на высокую токсичность ацетонитрила и метанола.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что предложенные обобщенные целевые функции позволяют прогнозировать технико-эксплуатационные свойства бинарных жидких сред, от которых зависит качество методик хроматографического анализа, определять эффективность и безопасность индивидуальных и бинарных растворителей, используемых в жидкостной экстракционной пробоподготовке и жидкостной хроматографии.

Результаты получены в рамках выполнения работ по Постановлению Правительства РФ № 218 договор N 02.G25.31.0007 при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации

Список литературы

1. Рудаков, О.Б., Соколов М.И., Рудакова Л.В. Плотность бинарных подвижных фаз // Журн. физич. химии. – 1999. – Т. 73, № 7. – С. 1303-1306.

2. Рудаков О.Б., Соколов М.И., Селеменев В.Ф. Вязкость бинарных подвижных фаз для высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журн. физич. химии. – 1999. – Т. 73, № 9. – С. 1641-1644.

3. Рудаков, О.Б. Селеменев В.Ф. Показатель преломления бинарных подвижных фаз для высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журн. физич. химии. – 1999. – Т. 73, № 12. – С. 2242-2245.

4. Рудаков О.Б., Рудакова Л.В., Подолина Е.А., Барсукова Л.Г. Изотермы коэффициентов проницаемости бинарных подвижных фаз для жидкостной хроматографии // Журн. физич. химии. – 2009. – Т. 83, № 11. – С. 2165-2168.

5. Рудаков О.Б., Черепяхин А.М., Исаев А.А., Рудакова Л.В., Калач А.В. Температура вспышки бинарных растворителей для жидкостной хроматографии // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 191-195.

6. Рудаков О.Б. Диэлектрическая проницаемость двух- и трехкомпонентных подвижных фаз, используемых в высокоэффективной хроматографии // Журн. физич. химии. – 1997. – Т. 71, № 2. – С. 2245-2248.

7. Рудаков О.Б., Хрипушин В.В., Бочарова О.Н., Рудакова Л.В. Оптические свойства бинарных подвижных фаз как составляющие целевые функции при оптимизации условий высокоэффективной жидкостной хроматографии гидрофобных соединений фенольного типа // Журн. аналит. химии. – 2001. – Т. 56, №1. – С. 44-51.

8. Рудаков О.Б., Подолина Е.А., Хорохордина Е.А., Харитонова Л.А. Влияние состава бинарных растворителей на экстракцию фенолов из водных сред // Журн. физич. химии. – 2007. – Т. 81, № 12. – С. 2278-2283.

9. Рудаков, О.Б., Бочарова О.Н. Температура кипения бинарных подвижных фаз для высокоэффективной жидкостной хроматографии // Журн. физич. химии. – 2000. – Т. 74, №6. – С. 1059-1064.

10. Рудаков О.Б., Востров И.А., Федоров С.В., Филлипов А.А., Селеменев В.Ф., Приданцев А.А. Спутник хроматографиста. Методы жидкостной хроматографии. – Воронеж: Водолей, 2004. – 528 с.

11. Баркалов С.А., Курочка П.Н., Суровцев И.С., Половинкина А.И. Системный анализ и принятие решений. – Воронеж, 2010. – 652 с.

12. Подолина Е.А., Рудаков О.Б., Хорохордина Е.А., Харитонова Л.А. Применение ацетонитрила для извлечения двухатомных фенолов из водно-солевых растворов и анализа методом ВЭЖХ // Журн. аналит. химии. – 2008. – №5. – С. 514-518.

13. Хорохордина Е.А., Рудаков О.Б., Черепяхин А.М., Дубова И.В. Поверхностное и межфазное натяжение в компонентах экстракционной системы ацетонитрил - водно-солевой раствор // Конденсированные среды и межфазные границы. – 2009. № 4. – С. 344-348.

14. Подолина Е.А., Рудаков О.Б., Фан Винь Тхинь, Рудакова Л.В. Низкотемпературная жидкостная экстракция как метод пробоподготовки образцов фенола для обращенно-фазовой ВЭЖХ // Журн. аналит. химии. – 2010. – Т. 65, №2. – С. 121-123.

15. Рудаков О.Б., Рудакова Л.В. Обобщенные критерии элюирующей способности растворителей в высокоэффективной жидкостной хроматографии // Сорбционные и хроматографические процессы, - 2012, №2, - С. 231-239.

Рудакова Людмила Васильевна –к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармации Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

Рудаков Олег Борисович – доктор хим. наук, профессор, заведующий кафедрой физики и химии Воронежского государственного архитектурно-строительного университета, Воронеж

Селеменев Владимир Федорович – доктор хим. наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической химии Воронежского государственного университета, Воронеж

Чан Хай Данг - аспирант кафедры физики и химии Воронежского государственного архитектурно-строительного университета, Воронеж

Вандышев Дмитрий Юрьевич - магистрант 1 года обучения химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

Картавец Павел Александрович – студент 5 курса химического факультета Воронежского государственного университета, Воронеж

Rudakova Lyudmila V. – PhD., assistant professor of the chair of pharmaceutical chemistry and pharmaceutical technology of Voronezh state medical academy, Voronezh

Rudakov Oleg B. – Dr. Sc. Chem., professor, Head of physics and chemistry department of the Voronezh State University of Architecture and Civil Engineering, Voronezh

Selemenev Vladimir F. – Dr. Sc. Chem., professor, Head of analytical chemistry department of the Voronezh State University, Voronezh

Chan Hai Dang - the post-graduate student of physics and chemistry department of the Voronezh State University of Architecture and Civil Engineering, Voronezh

Vandyshv Dmitriy Yu. - student of the Voronezh State University, Voronezh

Kartavtsev Pavel A. – student of the Voronezh State University, Voronezh