



УДК 543.5

Теоретическое описание градиентной высокоэффективной хроматографии на основе метода статистических моментов

Прудковский А.Г.

Институт геохимии и аналитической химии им. В.И.Вернадского РАН, Москва

Поступила в редакцию 16.12.2011 г.

Аннотация

В работе построена математическая теория расчета ширины и положения пиков в градиентной хроматографии. Предполагается произвольный режим зависимости коэффициентов основных хроматографических уравнений от временных и пространственных координат. Теория применима для широкого круга самых разнообразных вариантов реализации высокоэффективной хроматографии.

Ключевые слова: градиентная высокоэффективная хроматография, газовая, жидкостная, ионная, статистика

Mathematical theory for computation of the characteristics of chromatographic peaks, as their weights and locations, is developed in this work. The coefficients of basic chromatographic equations are assumed to be arbitrary dependent on time and space coordinates. The theory can be applied for a wide variety of high-performance chromatography realization variants.

Keywords: high-performance gradient chromatography, gas, liquid, ion-exchange, statistics

Введение

В настоящее время появилось много работ, использующих градиентное элюирование в ионной и жидкостной хроматографии [1-3], характерное тем, что сила элюента меняется прямо в процессе анализа. В газовой хроматографии градиентной фокусировки пиков добиваются переменным режимом температуры печи. Отметим, что эффект градиентной фокусировки бывает двух видов: когда изменения характеристик сорбции происходят одновременно для всей колонки, и когда эти изменения имеют пространственный градиент. В последнем случае возникает добавочное фокусирование за счёт разницы скоростей переднего и заднего фронтов зоны. В градиентной жидкостной хроматографии присутствуют оба этих эффекта, так как варьируемый элюент передвигается вдоль по колонке с конечной скоростью. В газовой хроматографии обычно нагревают колонку равномерно, так что второй эффект отсутствует. Однако, возможно обеспечить добавочную фокусировку, нагревая колонку неравномерно, как это делалось, например, в работе [4], а в жидкостной – в работе [5].

Метод статистических моментов в применении к хроматографии [6] основан на том, что система хроматографических уравнений воспринимается как описание некоего вероятностного процесса. При этом закон сохранения масс эквивалентен нормировке вероятностного распределения на единицу. Положение центра зоны компонента в колонке эквивалентно математическому ожиданию, а ширина зоны – дисперсии распределения. Метод статистических моментов хорош тем, что не связан с конкретной формой хроматографического пика и позволяет получить оценки даже в случае произвольной зависимости коэффициентов системы от пространственных и временных координат. Однако до сих пор статистический метод для расчёта градиентной фокусировки не применялся. Законы движения центра зоны компонента были изложены достаточно полно в работах [3], [7]-[9]. Но задача о ширине (дисперсии) зоны компонента для высокоэффективной градиентной хроматографии в общем виде не была решена. Для определения разрешающей способности хроматографического процесса и его возможной оптимизации необходима теория расчета дисперсии зон компонентов, изложенная ниже.

Применение метода статистических моментов к высокоэффективной градиентной хроматографии

Рассмотрим систему хроматографических уравнений:

$$\theta \frac{\partial a}{\partial t} = \Gamma c - a \quad (1)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} + \frac{\partial a}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(v c) = \frac{\partial}{\partial x} \left\{ D_l \frac{\partial c}{\partial x} \right\}, \quad (2)$$

где $a(x,t)$ - концентрация компонента в неподвижной фазе, $c(x,t)$ - концентрация в подвижной фазе, θ, Γ, v, D_l - положительные коэффициенты, в общем случае, зависящие от координат - пространственной x и временной t .

Физический смысл коэффициентов уравнения следующий: θ - характерное время кинетики сорбции, v - скорость подвижной фазы в колонке, D_l - коэффициент продольной диффузии в колонке; L - длина разделительной колонки. В высокоэффективной хроматографии величины θ, D_l малы ($\theta \ll \frac{L}{v}$, $D_l \ll Lv$); введём вспомогательный безразмерный малый параметр h , не зависящий от координат (x,t) и обозначим $\theta = h\vartheta$, $D_l = hD$.

Пусть в начальный момент ($t=0$) функции $a(x,t), c(x,t)$ принимают отличные от нуля значения в малой окрестности начала координат: $|x| \ll hL$, а величина

$$\vartheta(x,t) = \frac{\theta(x,t)}{h} \text{ ограничена снизу } \vartheta > \varepsilon > 0 \text{ для всех } (x,t).$$

Именно по малому параметру h и будут проводиться дальнейшие асимптотические оценки решения. Хроматографический процесс рассматривается в колонке длины L , $0 \leq x \leq L$; но математические выкладки мы будем проводить в бесконечных интервалах $x \in (-\infty, \infty)$. В связи с тем, что краевые эффекты в реальных задачах высокоэффективной хроматографии являются быстро убывающими при удалении зоны компонента от границ колонки, подобный подход является вполне корректным.

Для сокращения выкладок обозначим интеграл по переменной x угловыми скобками: $\int_{-\infty}^{+\infty} R(x,t) dx = \langle R \rangle$.

Проинтегрируем по x уравнение (2), принимая во внимание, что интегралы от производных $\frac{\partial}{\partial x}(vc), \frac{\partial}{\partial x}\left(D_l \frac{\partial c}{\partial x}\right)$ равны нулю, так как функция $c(x,t)$ обращается в ноль вместе со всеми своими производными на бесконечных границах интегрирования. Получим:

$$\frac{\partial}{\partial t} \langle c+a \rangle = 0 \Rightarrow \langle c+a \rangle = M = \text{const} \quad (3)$$

Не нарушая общности, примем величину M в качестве единицы измерения для функций a, c , тогда функция $f = a + c$ будет подчиняться условиям нормировки:

$$\langle f \rangle = \langle a+c \rangle = 1 \Rightarrow \langle a \rangle = 1 - \langle c \rangle \quad (4)$$

Уравнение (4) эквивалентно заданию некоего случайного процесса с функцией распределения $f = f(x,t)$. Найдем характеристики этого случайного процесса.

Первый момент (математическое ожидание)

$$X(t) \equiv \langle x f \rangle \quad (5)$$

соответствует положению центра масс компонента, а второй момент (дисперсия):

$$\sigma^2(t) = \langle (x - X(t))^2 f \rangle; \quad (6)$$

пропорционален квадрату ширины (по оси x) зоны компонента.

Домножая уравнение (2) на x и на $(x - X)^2$, получим основные уравнения для математического ожидания $X = X(t)$ и квадрата дисперсии $\sigma^2 = \sigma^2(t)$:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \langle vc \rangle \quad (7)$$

$$\frac{\partial \sigma^2}{\partial t} = 2 \langle v(x - X)c \rangle - 2 \langle D_l(x - X) \frac{\partial c}{\partial x} \rangle \quad (8)$$

Для уравнений (7) и (8) можно построить асимптотическое приближение по малому параметру h и получить характеристическое уравнение системы:

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \frac{v}{\Gamma + 1} \quad (9)$$

и уравнение для дисперсии:

$$\frac{\partial \sigma^2}{\partial t} \approx 2 \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{v}{\Gamma + 1} \right) \sigma^2 + \frac{2\theta v^2 \Gamma}{(\Gamma + 1)^3} + \frac{2D_l}{\Gamma + 1} \quad (10)$$

Подробные математические выкладки приведены в приложении.

Введём ещё одно обозначение, удобное для дальнейшего:

$$V(x,t) = \frac{v(x,t)}{\Gamma(x,t) + 1} \quad (11)$$

Проинтегрируем уравнение (9):

$$X(t) = \int_0^t V(X(\tau), \tau) d\tau \quad (12)$$

Несмотря на то, что неизвестная величина $X(t)$ входит и в левую и правую часть интегрального уравнения (12), оно без проблем решается численно, так как

относится к типу уравнений Вольтерра. Аналогичные уравнения для расчёта положения центра масс компонента даны в работах [3], [7]-[9].

Уравнение (10) решается интегрированием по характеристикам системы (9), (12):

$$\sigma^2 = \sigma_0^2 \exp \left[2 \int_0^t \frac{\partial V}{\partial x} d\tau \right] + \int_0^t \left\{ \left[\frac{2\theta v^2 \Gamma}{(\Gamma+1)^3} + \frac{2D_l}{\Gamma+1} \right] \exp \left[2 \int_{\tau}^t \frac{\partial V}{\partial x} d\xi \right] \right\} d\tau, \quad (13)$$

где σ_0^2 - начальная дисперсия пробы. В силу начальных условий $\sigma_0^2 \sim h^2$, поэтому первым членом в (13) можно пренебречь.

Найденная нами величина σ^2 , описывает дисперсию зоны компонента вдоль оси колонки (по оси x), для нахождения временной дисперсии пика σ_t^2 в некоем сечении колонки x , достаточно пространственную дисперсию σ^2 разделить на квадрат скорости зоны компонента V в точке $(x, t(x))$, где функция $t = t(x)$ - обратная к $x = X(t)$:

$$\sigma_t^2(x) = \frac{1}{V^2(x, t(x))} \int_0^{t(x)} \left\{ \left[\frac{2\theta v^2 \Gamma}{(\Gamma+1)^3} + \frac{2D_l}{\Gamma+1} \right] \exp \left[2 \int_{\tau}^t \frac{\partial V}{\partial x} d\xi \right] \right\} d\tau \quad (14)$$

Обсуждение результатов

Градиентный режим в жидкостной хроматографии

Особенности жидкостной хроматографии состоят в том, что скорость элюента v обычно постоянна, а градиент обеспечивается изменением состава элюента на входе в колонку. Тогда все коэффициенты уравнения есть функции от $\left(t - \frac{x}{v} \right)$, рассмотрим более общий случай, когда $V(x, t) = V(t - ax)$ а на коэффициенты θ, D никаких ограничений не наложено.

Преобразуем формулу (14), описывающую дисперсию процесса. Выразим частную производную $\frac{\partial V}{\partial x}$ через полную производную вдоль по характеристикам

системы (9) ($\frac{dx}{dt} = V$):

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \left(\frac{\partial V}{\partial t} + V \frac{\partial V}{\partial x} \right) \Rightarrow \frac{dV}{dt} = V' (1 - aV) \\ \Rightarrow \frac{\partial V}{\partial x} &= V'(-a) = -a \frac{dV}{dt} \frac{1}{1 - aV} = \frac{d \ln |1 - aV|}{dt} \end{aligned} \quad (15)$$

здесь штрихом обозначена производная по аргументу $(t - ax)$.

Подставляя (15) в формулу (14), получим дисперсию пика компонента в виде:

$$\sigma_t^2 = \frac{(1 - aV(t))^2}{V^2(t)} \int_0^t \left\{ \left[\frac{2\theta v^2 \Gamma}{(\Gamma+1)^3} + \frac{2D_l}{\Gamma+1} \right] (1 - aV(\tau))^{-2} \right\} d\tau \quad (16)$$

Сомножитель $\frac{(1-aV(t))^2}{(1-aV(\tau))^2}$ в формуле (16) обеспечивает фокусировку за счёт разницы скоростей фронтов зоны. В случае, когда $a = v^{-1}$, величина $(1-v^{-1}V(t))^2 = \frac{\Gamma^2}{(\Gamma+1)^2}$. Если подставить это значение в (16), получим:

$$\sigma_t^2 = \Gamma^2 \int_0^t \left[\frac{2\theta}{(\Gamma+1)\Gamma} + \frac{2D_l(\Gamma+1)}{\Gamma^2 v^2} \right] d\tau \quad (17)$$

Для минимизации дисперсии σ_t^2 желательно обеспечить малые значения $\Gamma(t) \sim 1$ в конце процесса и большие значения внутри колонки $\Gamma(\tau) \gg 1$.

Формула (17) полностью совпадает с полученной нами ранее формулой (14) работы [9]. Отметим, что без учёта фокусировки за счёт пространственного градиента, формула для дисперсии имела бы вид:

$$\sigma_t^2 = (\Gamma+1)^2 \int_0^t \left[\frac{2\theta\Gamma}{(\Gamma+1)^3} + \frac{2D_l}{(\Gamma+1)v^2} \right] d\tau,$$

существенно отличающийся от формулы (17) при малых значениях Γ в конце процесса.

Характерное время сорбции θ может быть пропорционально коэффициенту распределения Γ , например, в случае внешнедиффузионной кинетики. Тогда, переходя от интегрирования по τ к интегрированию по x $\left(dx = \frac{v}{\Gamma+1} d\tau \right)$, получим, что первый подынтегральный член в (17) постоянен, а второй $\sim \frac{(\Gamma+1)^2}{\Gamma^2}$ близок к константе при $\Gamma \gg 1$. В этом случае интеграл в (17) можно вычислить приблизительно:

$$\sigma_t^2 \approx \frac{2\theta\Gamma L}{v} + \frac{2D_l\Gamma^2 L}{v^3} \quad (18)$$

Все значения коэффициентов в (18) берутся в момент выхода пика из колонки. Заметим, что дисперсия пиков в изократическом режиме при данных значениях параметров также выражаться этой же формулой.

Солитонный режим

Солитон – это уединённая волна, сохраняющая свою форму и скорость. Уравнение (10), описывающее зависимость дисперсии от времени, при некоторых условиях может иметь постоянное решение, соответствующее движению зоны постоянной ширины, что позволяет назвать подобный режим солитонным. Итак, перепишем основное уравнение для дисперсии:

$$\frac{\partial \sigma^2}{\partial t} = 2 \frac{\partial V}{\partial x} \sigma^2 + \frac{2\theta v^2 \Gamma}{(\Gamma+1)^3} + \frac{2D_l}{\Gamma+1} \quad (19)$$

и найдём условия, при которых левая часть уравнения равна нулю:

$$\frac{\partial V}{\partial x} = -\frac{v}{(\Gamma+1)^2} \frac{\partial \Gamma}{\partial x} < 0; \quad -\left(\frac{\theta v^2 \Gamma}{(\Gamma+1)^3} + \frac{D_l}{\Gamma+1} \right) \left(\frac{\partial V}{\partial x} \right)^{-1} = \sigma_s^2 = const \quad (20)$$

Заметим, что на производные по времени никаких условий не наложено и абсолютная величина V может быть любой

Как видно из уравнения (19), при отрицательных значениях $\frac{\partial V}{\partial x}$ данный режим является устойчивым. Зона компонента идёт по колонке в виде солитона. При таком режиме количество тарелок $N \sim L^2$, а следовательно высота тарелки (ВЭТТ) пропорциональна L^{-1} и может быть сколь угодно малой при достаточной длине колонки.

При заданных параметрах процесса солитонный режим можно рассчитать численно на компьютере. Рассмотрим свойства режима на конкретном примере. Предположим, что связь $\theta(x, t)$ и $\Gamma(x, t)$ обусловлена внешней диффузией, то есть:

$$\theta(x, t) = \chi \Gamma(x, t); \quad \chi = const$$

Тогда, при $\Gamma \gg 1$ из уравнения (20) можно найти величину $\Gamma(x, t)$:

$$\frac{\chi v^2 + D_l}{\Gamma + 1} = \frac{v \sigma_s^2}{(\Gamma + 1)^2} \frac{\partial(\Gamma + 1)}{\partial x} \Rightarrow \Gamma + 1 = (\Gamma_0 + 1) e^{ax}, \quad a = \frac{\chi v^2 + D_l}{v \sigma_s^2} > 0 \quad (21)$$

Подставим (21) в (19) и найдём закон изменения дисперсии:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \sigma^2}{\partial t} &= \frac{\partial \sigma^2}{\partial x} V = -2 \frac{v}{(\Gamma + 1)^2} \frac{\partial(\Gamma + 1)}{\partial x} \sigma^2 + 2 \frac{\theta v^2 + D_l}{\Gamma + 1} \\ \Rightarrow \frac{\partial \sigma^2}{\partial x} \frac{v}{\Gamma + 1} &= -2 \frac{av}{\Gamma + 1} \sigma^2 + 2 \frac{va \sigma_0^2}{\Gamma + 1} \Rightarrow \sigma^2 = \sigma_s^2 (1 - e^{-2ax}) \rightarrow \sigma_s^2 \end{aligned} \quad (22)$$

Потребуем также, чтобы скорость пика $V = \frac{v}{\Gamma + 1} = e^{-ax} Z(t)$ также стремилась к некоторой постоянной V_c :

$$\frac{dV}{dt} = 0 \Rightarrow \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{\partial V}{\partial x} \frac{dx}{dt} = 0 \Rightarrow e^{-ax} \frac{\partial Z}{\partial t} - a e^{-ax} Z \cdot e^{-ax} Z = 0$$

Учитывая, что на характеристиках системы $x = V_c t$, имеем:

$$\frac{\partial Z}{\partial t} = a Z \cdot e^{-aV_c t} Z \Rightarrow Z \sim e^{aV_c t} = e^{bt}, \Rightarrow \Gamma + 1 = (\Gamma_0 + 1) e^{ax - bt}, \quad V = \frac{v}{\Gamma_0 + 1} e^{-ax + bt}, \quad (23)$$

где $b = aV_c > 0$. Тогда время выхода пика t_L равно:

$$t_L = \frac{1}{b} \ln \left[\frac{(\Gamma_0 + 1)b}{av} (e^{aL} - 1) + 1 \right], \quad t_L \rightarrow \frac{a}{b} L \quad \text{при } L \rightarrow \infty \quad (24)$$

а временную дисперсию на выходе можно записать по формуле:

$$\sigma_t^2 = \frac{\sigma^2}{V^2} \approx \frac{\sigma_s^2}{v^2} (\Gamma_0 + 1)^2 e^{2aL - 2bt_L} = \frac{\sigma_s^2 a^2 (\Gamma_0 + 1)^2 e^{2aL}}{[(\Gamma_0 + 1)b(e^{aL} - 1) + av]^2} \xrightarrow{L \rightarrow \infty} \frac{\sigma_s^2 a^2}{b^2} \quad (25)$$

Количество теоретических тарелок, как видим, пропорционально квадрату длины колонки, а не первой степени, как в изократических режимах:

$$N \sim \frac{t_L^2}{\sigma_t^2} \rightarrow \frac{L^2}{\sigma_s^2} \sim L^2, \quad \text{при } L \rightarrow \infty \quad (26)$$

ВЭТТ, соответственно, пропорциональна L^{-1} . Однако, в данном случае эти два показателя не информативны. Действительно, дифференцируя формулу (24) и вычисляя критерий разделения R , получим:

$$\frac{dt_L}{d\Gamma_0} = \frac{(e^{aL} - 1)}{[(\Gamma_0 + 1)b(e^{aL} - 1) + av]},$$

$$R \sim \frac{\Delta t_L}{\sigma_t} = \frac{1}{\sigma_t} \frac{dt_L}{d\Gamma_0} \Delta\Gamma_0 = \frac{(e^{aL} - 1)\Delta\Gamma_0}{\sigma_s a (\Gamma_0 + 1)e^{aL}} \approx \frac{(\alpha - 1)}{\sigma_s a}, \quad (27)$$

где $\alpha = \frac{\Gamma_0 + \Delta\Gamma_0}{\Gamma_0}$ - коэффициент селективности. Несмотря на улучшенные

параметры N и ВЭТТ, получившийся в (27) критерий разделения R хуже аналогичного критерия для изократического режима, где $R_{izo} \sim (\alpha - 1)\sqrt{L}$ растёт с увеличением длины колонки. Полученный результат не говорит о том, что солитонный режим вообще неэффективен, зададим, например, $\Gamma + 1 = (\Gamma_0 + 1)e^{a\Gamma_0 x - bt}$. В этом случае оценки для количества тарелок и ВЭТТ остаются прежними, однако критерий разделения $R \approx \frac{(\alpha - 1)L}{\sigma_s} \Gamma_0$ изменяется

существенно. Этот гипотетический пример говорит о том, что солитонный режим в некоторых специальных случаях может быть эффективным, однако величины N и ВЭТТ для его описания - не информативны.

Сравнение с существующей теорией

В работе [3] развита теория градиентной жидкостной хроматографии для линейной зависимости силы элюента от времени. Данная ситуация является частным случаем для теории, развитой в данной работе, поэтому представляет интерес провести сравнительные расчёты.

В работе [3] коэффициент распределения Γ в начале колонки (при $x = 0$) задаётся уравнением:

$$\lg \Gamma = \lg \Gamma_0 - b \frac{t}{t_0}, \quad x = 0,$$

где $t_0 = \frac{L}{v}$ - время выхода свободного объёма колонки. Эта форма связи коэффициента распределения Γ в начале колонки с концентрацией модификатора характерна для ВЭЖХ с линейной зависимостью концентрации модификатора от времени в виде: $\varphi = \frac{b}{S} \frac{t}{t_0} + \varphi_0$, S - некоторый экспериментальный коэффициент пропорциональности.

Тогда, учитывая, что элюент движется по колонке со скоростью v , получим для координаты x внутри колонки:

$$\lg \Gamma(x, t) = \lg \Gamma_0 - \frac{b}{t_0} \left(t - \frac{x}{v} \right) \quad (28)$$

Подставляя (28) в уравнение (9) и решая его, получим:

$$t = t_0 + \frac{t_0}{b} \lg \left(2.3 b \Gamma_0 \frac{x}{L} + 1 \right), \quad t_L = t(L) \quad (29)$$

При $x = L$ формула (29) полностью идентична формуле (2.10) работы [3].

В работе [3] для заданного режима приближено рассчитаны основные параметры хроматографической системы, такие, как ширина пика $W = 4\sigma_t$, N - количество тарелок и критерий разделения R . Все эти величины можно вычислить и по формулам (17), (18) данной работы:

$$W = 4\sigma_t = 4\Gamma \sqrt{\int_0^t \left[\frac{\theta}{(\Gamma+1)\Gamma} + \frac{D_l(\Gamma+1)}{\Gamma^2 v^2} \right] d\tau} \approx \frac{4\Gamma\sqrt{2L}}{v\sqrt{v}} \sqrt{\left(\frac{\theta v^2}{\Gamma} + D_l \right)}, \quad (30)$$

$$\Gamma = \Gamma(L, t_L) = \Gamma_0 \exp\left(-b \frac{t_L - t_0}{t_0}\right) = \frac{\Gamma_0}{(2.3 b \Gamma_0 + 1)},$$

$$R = \frac{\partial t_L}{\partial \Gamma_0} \frac{(\alpha-1)\Gamma_0\sqrt{N'}}{4(t_L - t_0)} \approx \frac{(\alpha-1)}{4} \frac{\sqrt{Lv}}{\sqrt{2} \sqrt{\left(\frac{\theta}{\Gamma} v^2 + D_l \right)}}, \quad N' = \frac{(t_L - t_0)^2}{\sigma_t^2}$$

Формула (30) показывает, что данный режим даёт ту же ширину пика и тот же критерий разделения близких пиков, что и изократический режим при $\Gamma = \Gamma(L, t_L) = \frac{\Gamma_0}{(2.3 b \Gamma_0 + 1)}$. При отсутствии данных о параметрах θ, D_l величину σ_t

можно оценить через дисперсию пика в соответствующем изократическом режиме. Не улучшая разделения близких пиков, данный градиентный режим удобен тем, что сокращает время анализа, заменяя линейную зависимость времени выхода пиков (от Γ_0) на логарифмическую. Быстро идущие пики выходят при больших Γ с большей шириной и меньшей высотой, медленные пики, наоборот, выходят с меньшими Γ , то есть, с относительно меньшей шириной и большей высотой. В результате хроматограмма становится более обозримой и равномерной по высоте.

Отметим, что в работе [3] рассмотрен только один, хотя и очень распространённый, но частный случай градиентного режима, в то время, как результаты настоящей работы, позволяют исследовать любой возможный режим градиентной хроматографии.

Заключение

1. Выведены формулы (13), (14) для дисперсии зон компонентов пробы в высокоэффективной градиентной хроматографии.
2. Рассмотрены следствия из выведенных формул. Получены упрощенные формулы дисперсии компонентов в градиентной жидкостной хроматографии (17), (18); и условия солитонного режима движения зон в колонке (20).
3. Обсуждена возможность сочетания созданной теории с уже существующими методиками описания градиентного режима. Проведён анализ предложенного градиентного режима.

Приложение

Здесь представлен вывод приближённых (по параметру h) уравнений для математическое ожидания $X(t)$ и дисперсии $\sigma^2(t)$ решения (1), (2). Обозначения и тривиальные следствия:

$$\theta = h\mathcal{G}, \quad D_l = hD; \quad X(t) = \langle xf \rangle = \langle x(a+c) \rangle \Rightarrow \langle (x-X)a \rangle + \langle (x-X)c \rangle = 0;$$

$$\sigma^2(t) = \langle (x-X)^2 f \rangle = \langle (x-X)^2 a \rangle + \langle (x-X)^2 c \rangle \quad (\text{П1})$$

Методика основана на последовательной оценке величин: $\langle a \rangle \sim O(1)$; $\langle c \rangle \sim O(1)$; $\langle (x-X)a \rangle \sim O(h)$; $\langle (x-X)c \rangle \sim O(h)$; $\langle (x-X)^2 a \rangle \sim O(h)$; $\langle (x-X)^2 c \rangle \sim O(h)$; и, наконец, оценки величины отброшенных членов: $\langle (x-X)^3 a \rangle \sim O(h^2)$; $\langle (x-X)^3 c \rangle \sim O(h^2)$.

Для каждой из этих величин выписывается обыкновенное дифференциальное уравнение вида:

$$h \frac{\partial z}{\partial t} = -A(t)z + C(t), \quad z|_{t=0} = z_0 \quad (\text{П2})$$

Точное решение (П2) которого дается формулой:

$$z = z_0 \exp\left\{-\frac{1}{h} \int_0^t A(\tau) d\tau\right\} + \frac{1}{h} \int_0^t C(\tau) \exp\left\{-\frac{1}{h} \int_{\tau}^t A(\xi) d\xi\right\} d\tau \quad (\text{П3})$$

В случае, когда параметр h мал, а функция $A(\tau)$ положительно определена, формулу (П2) можно разложить в ряд по этому малому параметру. Первым слагаемым в (П3) можно пренебречь, так как $\exp\left\{-\frac{1}{h} \int_0^t A(\tau) d\tau\right\}$ меньше любой степени h , второе слагаемое можно разложить в ряд по h и, интегрируя по частям, ограничиться главным членом:

$$z \approx \frac{C(t)}{A(t)} + O(h) \quad (\text{П4})$$

Находим величины $\langle a \rangle$, $\langle c \rangle$. Для этого перепишем уравнение (1) в виде:

$$h \frac{\partial a}{\partial t} = \frac{\Gamma}{g} c - \frac{a}{g}, \quad (\text{П5})$$

что возможно, так как по условию $\mathfrak{G} > \varepsilon > 0$. Проинтегрируем (П5) по x :

$$h \frac{\partial \langle a \rangle}{\partial t} = \langle \frac{\Gamma}{g} c \rangle - \langle \frac{a}{g} \rangle \quad (\text{П6})$$

Разлагая функции $\frac{\Gamma}{g}$ и $\frac{1}{g}$ в ряд Тейлора по x с центром разложения в точке $X(t)$ с точностью до квадратичных членов, получим:

$$h \frac{\partial \langle a \rangle}{\partial t} = \frac{\Gamma}{g} \langle c \rangle + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma}{g} \right) \langle (x-X)c \rangle - \frac{1}{g} \langle a \rangle - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{g} \right) \langle (x-X)a \rangle \quad (\text{П7})$$

Значения функций вне угловых скобок взяты в точке $(X(t), t)$. Учитывая, что $\langle c \rangle = 1 - \langle a \rangle$ и $\langle c(x-X) \rangle = -\langle a(x-X) \rangle$ в силу (П1), уравнение (П7) можно преобразовать:

$$h \frac{\partial \langle a \rangle}{\partial t} = -\frac{\Gamma+1}{g} \langle a \rangle + \frac{\Gamma}{g} + O(\langle (x-X)a \rangle) \quad (\text{П8})$$

Выписываем асимптотическое решение, используя формулу (П4):

$$\langle a \rangle = \frac{\Gamma}{\Gamma+1} + O(h) + O(\langle (x-X)a \rangle), \quad (\text{П9})$$

$$\langle c \rangle = 1 - \langle a \rangle = \frac{1}{\Gamma+1} + O(h) + O(\langle (x-X)a \rangle)$$

Найдём математическое ожидание $X(t)$, используя уравнение (7). Для этого разложим функцию $v = v(x, t)$ в ряд Тейлора в точке $(X(t), t)$ с точностью до главного члена, получим уравнение (9):

$$\frac{\partial X}{\partial t} = \langle v c \rangle \approx v \langle c \rangle = v(1 - \langle a \rangle) = \frac{v}{\Gamma + 1} = V, \quad (\text{П10})$$

где величина v вне угловых скобок – это $v(X(t), t)$. Интегрируя (П10), получаем искомое уравнение (12) для нахождения величины $X(t)$.

Оценим величины $\langle (x - X)a \rangle$ и $\langle (x - X)c \rangle$, для этого домножим уравнение (1) на $(x - X)$ и проинтегрируем по x :

$$\begin{aligned} h \langle (x - X) \frac{\partial a}{\partial t} \rangle &= \langle \frac{\Gamma}{g} (x - X)c \rangle - \langle \frac{(x - X)a}{g} \rangle \\ \Rightarrow h \frac{\partial \langle (x - X)a \rangle}{\partial t} &= \langle \frac{\Gamma}{g} (x - X)c \rangle - \langle \frac{(x - X)a}{g} \rangle - h \langle a \rangle \frac{\partial X}{\partial t} \end{aligned} \quad (\text{П11})$$

Разложим коэффициенты уравнения (П11) в ряд Тейлора в точке $x = X(t)$ и вынесем коэффициенты разложения из-под интегралов, обозначенных угловыми скобками:

$$\begin{aligned} h \frac{\partial \langle (x - X)a \rangle}{\partial t} &= \frac{\Gamma}{g} \langle (x - X)c \rangle + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma}{g} \right) \langle (x - X)^2 c \rangle - \frac{1}{g} \langle (x - X)a \rangle - \\ &- \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{g} \right) \langle (x - X)^2 a \rangle - h \frac{\partial X}{\partial t} \langle a \rangle + O(\langle (x - X)^3 a \rangle) + O(\langle (x - X)^3 c \rangle) \end{aligned} \quad (\text{П12})$$

Кубические члены в (П12) отбросим, как будет показано ниже они порядка $O(h^2)$. Применим к выражениям $\langle (x - X)c \rangle$, $\langle (x - X)^2 c \rangle$ тождественные формулы (П1), учитывая, что $\stackrel{def}{D_l} = hD$:

$$\begin{aligned} h \frac{\partial \langle (x - X)a \rangle}{\partial t} &= -\frac{\Gamma}{g} \langle (x - X)a \rangle + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma}{g} \right) \sigma^2 - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma}{g} \right) \langle (x - X)^2 a \rangle - \\ &- \frac{1}{g} \langle (x - X)a \rangle - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{g} \right) \langle (x - X)^2 a \rangle - h \frac{\partial X}{\partial t} \langle a \rangle \end{aligned}$$

и приведём подобные члены:

$$h \frac{\partial \langle (x - X)a \rangle}{\partial t} = -\frac{\Gamma + 1}{g} \langle (x - X)a \rangle - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma + 1}{g} \right) \langle (x - X)^2 a \rangle + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma}{g} \right) \sigma^2 - h \frac{\partial X}{\partial t} \langle a \rangle$$

Применяя к последнему уравнению формулу (П4), с учётом (П1), получим:

$$\langle (x - X)a \rangle = \frac{g}{\Gamma + 1} \left[\frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma}{g} \right) \sigma^2 - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma + 1}{g} \right) \langle (x - X)^2 a \rangle - h \frac{\partial X}{\partial t} \langle a \rangle \right] \quad (\text{П13})$$

$$\langle (x - X)c \rangle = \frac{g}{\Gamma + 1} \left[h \langle a \rangle \frac{\partial X}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma + 1}{g} \right) \langle (x - X)^2 c \rangle + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{g} \right) \sigma^2 \right] \quad (\text{П14})$$

Аналогично оценим величины $\langle (x - X)^2 a \rangle$ и $\langle (x - X)^2 c \rangle$:

$$\begin{aligned} h \frac{\partial \langle (x - X)^2 a \rangle}{\partial t} &= \langle \frac{\Gamma}{g} (x - X)^2 c \rangle - \langle \frac{(x - X)^2 a}{g} \rangle - 2h \frac{\partial X}{\partial t} \langle (x - X)a \rangle \\ \Rightarrow h \frac{\partial \langle (x - X)^2 a \rangle}{\partial t} &= -\frac{\Gamma + 1}{g} \langle (x - X)^2 a \rangle + \frac{\Gamma}{g} \sigma^2 - 2h \frac{\partial X}{\partial t} \langle (x - X)a \rangle \end{aligned}$$

Пренебрегая малым членом $2h \frac{\partial X}{\partial t} \langle (x - X)a \rangle$ и применяя формулу (П4), получим:

$$\langle (x - X)^2 a \rangle = \frac{\Gamma}{\Gamma + 1} \sigma^2 \quad (\text{П15})$$

$$\langle (x - X)^2 c \rangle = \sigma^2 - \langle (x - X)^2 a \rangle = \frac{1}{\Gamma + 1} \sigma^2 \quad (\text{П16})$$

Преобразуем уравнение (8) для дисперсии. Раскладываем коэффициенты уравнения в ряд Тейлора в точке $x = X(t)$ и выносим их из-под интегралов:

$$\frac{\partial \sigma^2}{\partial t} \approx 2v \langle (x - X)c \rangle + 2 \frac{\partial v}{\partial x} \langle (x - X)^2 c \rangle + 2Dh \langle c \rangle$$

Пользуясь формулами (П13), (П14), (П15), (П16), подставляем значения $\langle (x - X)c \rangle$, $\langle (x - X)^2 c \rangle$ и получаем:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \sigma^2}{\partial t} \approx 2v \frac{\vartheta}{\Gamma + 1} \left\{ h \langle a \rangle \frac{\partial X}{\partial t} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma + 1}{\vartheta} \right) \langle (x - X)^2 c \rangle + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{\vartheta} \right) \sigma^2 \right\} + \\ + 2 \frac{\partial v}{\partial x} \langle (x - X)^2 c \rangle + 2Dh \langle c \rangle \end{aligned}$$

Приводим подобные члены:

$$\frac{\partial \sigma^2}{\partial t} \approx 2v \frac{\vartheta}{\Gamma + 1} \left\{ h \frac{\Gamma v}{(\Gamma + 1)^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{\Gamma + 1}{\vartheta} \right) \frac{\sigma^2}{\Gamma + 1} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{1}{\vartheta} \right) \sigma^2 \right\} + \frac{2\sigma^2}{\Gamma + 1} \frac{\partial v}{\partial x} + 2Dh \langle c \rangle$$

Окончательно, подставляя $\langle c \rangle = \frac{1}{\Gamma + 1}$ из (П9) и вычисляя коэффициент при σ^2 , получим уравнение (10):

$$\frac{\partial \sigma^2}{\partial t} \approx 2 \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{v}{\Gamma + 1} \right) \sigma^2 + \frac{2h\vartheta v^2 \Gamma}{(\Gamma + 1)^3} + \frac{2Dh}{\Gamma + 1}, \quad (\text{П17})$$

точное решение которого даётся формулой (13). Из (П17) следует также оценка $\sigma^2 = O(h)$, а при подстановке этой оценки в (П13) – (П16) следуют аналогичные оценки для левых частей этих уравнений.

Оценим отброшенные кубичные члены: $\langle (x - X)^3 a \rangle$, $\langle (x - X)^3 c \rangle$ а также третий момент нашего распределения $M^3 = \langle (x - X)^3 f \rangle$, которыми пренебрегали в (П12) – (П16). Докажем, что все эти величины действительно малы, то есть порядка $O(h^2)$. Домножим систему (1), (2) на $(x - X)^3$ и проинтегрируем по x :

$$\begin{aligned} h \frac{\partial}{\partial t} \langle (x - X)^3 a \rangle + 3h \frac{\partial X}{\partial t} \langle (x - X)^2 a \rangle = \frac{\Gamma}{\vartheta} \langle (x - X)^3 c \rangle - \langle \frac{(x - X)^3 a}{\vartheta} \rangle \\ \frac{\partial}{\partial t} \langle (x - X)^3 f \rangle + 3 \frac{\partial X}{\partial t} \sigma^2 = 3 \langle v(x - X)^2 c \rangle - 3h \langle D(x - X)^2 \frac{\partial c}{\partial x} \rangle \end{aligned}$$

Первое уравнение получено из уравнения (1), второе – из уравнения (2). Также, как и ранее, раскладываем все коэффициенты системы в ряд Тейлора по x в точке $X(t)$ и выносим коэффициенты разложения из-под интегралов:

$$\begin{aligned} h \frac{\partial}{\partial t} \langle (x - X)^3 a \rangle = -3h \frac{\partial X}{\partial t} \langle (x - X)^2 a \rangle + \left(\frac{\Gamma}{\vartheta} \right)_* M^3 - \\ - \left(\frac{\Gamma}{\vartheta} \right)_* \langle (x - X)^3 a \rangle - \left(\frac{1}{\vartheta} \right)_* \langle (x - X)^3 a \rangle \end{aligned} \quad (\text{П18})$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} \langle (x-X)^3 f \rangle + 3 \frac{\partial X}{\partial t} \sigma^2 = 3v \langle (x-X)^2 c \rangle + 3 \left(\frac{\partial v}{\partial x} \right)_* \langle (x-X)^3 c \rangle - \\ - 6hD_* \langle (x-X)c \rangle - 3h \left(\frac{\partial D}{\partial x} \right)_* \langle (x-X)^2 c \rangle \end{aligned} \quad (\text{П19})$$

Значки * внизу обозначают, что в остаточном члене ряда Тейлора функция вычисляется в некой средней точке. Из уравнения (П18) следует оценка: $\langle (x-X)^3 a \rangle = O(M^3) + O(h\sigma^2)$

Подставляем (П16) в уравнение (П19). В силу (П10) в уравнении (П19) сокращаются члены порядка σ^2 и для третьего момента M^3 получаем окончательную оценку: $M^3 = O(M_0^3) + O(h\sigma^2)$, где M_0^3 - величина третьего момента при $t=0$, по условию задачи пропорциональная h^3 . Учитывая, что в силу (19) $\sigma^2 = O(h)$, окончательно получаем $M^3 = O(h^2)$, что и требовалось. При выводе уравнения (10) отброшен член пропорциональный $h \left(\frac{\partial D}{\partial x} \right)_* \langle (x-X)c \rangle$, который в силу (П14) оценивается через $O(h^2) + O(h\sigma^2) = O(h^2)$ и поэтому также может не учитываться.

Список литературы

1. Madden J.E., Avdalovic N., Haddad P.R., et al., Prediction of retention times for anions in linear gradient elution ion chromatography with hydroxide eluents using artificial neural networks // J. Chromatogr. A, 2001, v.910 (1). P.173
2. Houtun F., Yaoping L., Minjie X., Nonlinear function retention model in weak acid anion chromatography // J. Chromatogr. A, 945 (2002) 97
3. Lloyd R. Snyder, John W. Dolan, High-performance gradient elution (The practical application of the linear-solvent-strength model) // Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2007
4. Yanovskii S.M., The applications of chromatodistillation in the injection of large samples in the gas-chromatographic determination of impurities // Russian Chemical Reviews, 55 (7), 1986, 646-671
5. Ruslan Kh. Khamizov, Vladimir A. Ivanov, Anas A. Madani, Dual-temperature ion exchange // Reactive & Functional Polymers 70 (2010) 521-530
6. Беленький В. Г., Виленчик Л. З., Хроматография полимеров // Москва, «Химия» 1978
7. Snyder L. C., Principles of gradient elution // Chromatogr. Rev. 1964, 7, 1-51.
8. Paweł Wiczling, Roman Kaliszan, pH gradient as a tool for the separation of ionizable analytes in reversed-phase high-performance chromatography // Anal. Chem. 2010, 82, 3692-3698
9. Прудковский А.Г., Ширина пика пробы в градиентной ионной хроматографии // Журн. аналит. химии.-2008. Т63, № 2, с.184-188.

Прудковский Андрей Гаральдович – к.ф.-м.н., ст. научный сотрудник, лаб. сорбционных методов, ГЕОХИ РАН, Москва

Prudkovskiy Andrey G. – Cand. Sci.(Phys.-Math.), senior researcher, Lab. of sorption methods, GEOKHI RAS, Moscow, *e-mail:* prudkovsky@gmail.com