

На правах рукописи



КУДУХОВА Инга Гайозовна

**АЛГОРИТМИЧЕСКОЕ И ПРОГРАММНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕ-
ЧЕНИЕ ЦИФРОВОЙ ОБРАБОТКИ ИНФОРМАТИВНЫХ СИГНАЛОВ В
КОНТРОЛЕ РАСТВОРОВ БАВ**

Специальность 05.11.13 – Приборы и методы контроля
природной среды, веществ, материалов и изделий

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Тамбов – 2013

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Воронежский государственный архитектурно-строительный университет» («ВГАСУ») на кафедре «Химия».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Рудаков Олег Борисович

Официальные оппоненты: доктор технических наук, профессор
Латышенко Константин Павлович,
ФГБОУ ВПО «Московский государственный
машиностроительный университет», профес-
сор кафедры «Технической кибернетики, мони-
торинга и автоматизированных систем контро-
ля»

доктор технических наук, профессор
Болотов Владимир Михайлович,
ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный
университет инженерных технологий», профес-
сор кафедры «Химии и химической технологии
органических соединений и переработки поли-
меров»

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Государственный университет –
учебно-научно-производственный комплекс»,
г. Орел

Защита диссертации состоится 26 декабря 2013 г. в 15⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 212.260.01 ФГБОУ ВПО «ТГТУ» по адресу: 392000, г. Тамбов, ул. Советская, 106, Большой актовый зал.

Отзывы в двух экземплярах, скрепленные гербовой печатью, просим направлять по адресу: 392000, г. Тамбов, ул. Советская, 106, ФГБОУ ВПО «ТГТУ», ученому секретарю диссертационного совета Д 212.260.01.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВПО «ТГТУ», а с авторефератом диссертации дополнительно – на официальном сайте ФГБОУ ВПО «ТГТУ»: www.tstu.ru.

Автореферат разослан 25 ноября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор технических наук, профессор



А.А. Чуриков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

В последнее время имеет место интенсивное развитие информационных технологий с использованием компьютеров и программного обеспечения для создания, хранения, передачи и обработки данных. Так как современные цифровые видеоустройства – фотокамеры (ЦФК) и планшетные сканеры (ПС) позволяют с достаточной для количественного определения точностью передавать яркость, цвет и морфологию объектов, электронные изображения все шире применяют в качестве интегрального информативного параметра. Контролируя интенсивности цветовых компонентов анализируемых растворов после проведения цветных реакций, можно получить значимый для идентификации набор цветометрических (ЦМ) данных. По изменению формы и размера анализируемого графического объекта, построенного в среде компьютерных программ, имеется принципиальная возможность судить о составе и концентрации аналита. Одним из потенциальных способов тест-контроля могут служить изменения объёма (набухание и контракция) полимерных матриц в растворах. Величина этих эффектов зависит от химической природы веществ и от их концентрации в растворах, в которые помещены гранулы, следовательно, возникает возможность использовать их в качестве первичных измерительных преобразователей (ПИП) и реализовать мультисенсорную систему, в основу которой положен способ цифровой микрофотографии (МФ) серии набухающих гранул.

Для увеличения информативности и снижения погрешности анализа в диагностике веществ и материалов все большую популярность приобретают мультисенсорные приборы с детектирующим устройством из нескольких перекрестно-чувствительных химических сенсоров, дающих многомерный информативный сигнал. Однако проблема обработки и визуализации многомерных информативных сигналов, разработки методик распознавания образов на электронных изображениях до сих пор остается актуальной.

Целью диссертационной работы является решение актуальной научно-технической задачи, заключающейся в разработке алгоритма получения и обработки интегрального информативного сигнала, полученного от нескольких цифровых видеоустройств, для качественного и количественного контроля растворов биологически активных веществ (БАВ).

Основные задачи диссертационной работы:

- разработка алгоритма качественного и количественного определения аналитов, прореагировавших с цветообразующими реактивами, по величине интенсивности цветовых компонентов электронного изображения;
- разработка методического обеспечения и аппаратно-приборного комплекса для экспериментального определения параметров цветности, полученных от цифровых устройств;
- установление зависимостей объёмов гранул ионогенных и неионогенных полимеров от концентрации, а также от неинформативных параметров;
- разработка алгоритма интерпретации многомерного информативного сиг-

нала, полученного от цифровых оптических мультисенсорных систем, регистрирующих информативный сигнал в виде геометрических параметров набухающих гранул;

- модернизация способа измерения объёмов гранул полимерных сорбентов, разработка прототипа оптической мультисенсорной системы для качественного и количественного анализа растворов БАВ;

- подтверждение заданных метрологических характеристик разработанных способов определения растворов БАВ в сравнении с типовыми методами инструментального контроля (спектрофотокolorиметрическим, рефрактометрическим, органолептическим).

Методы исследования. В работе использованы основные положения теории химического ЦМ анализа, экспериментальные исследования эффектов набухания полимерных сорбентов, методы математического программирования, методы компьютерной обработки данных, применены степенные функции для аппроксимации нелинейных характеристик.

Достоверность результатов подтверждается экспериментальной проверкой по методике «введено-найдено», а также независимыми методами (спектрофотокolorиметрия, дилатометрия, рефрактометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография и др.), непротиворечивостью физическим законам, применением современных методов статистического анализа.

На защиту выносятся:

- качественный и количественный анализа водных растворов БАВ по значениям интенсивности цветовых компонентов электронных изображений окрашенных растворов, полученных после проведения двух цветных реакций с аналитом и регистрируемых с помощью ЦФК или ПС;

- алгоритм распознавания или подтверждения подлинности анализируемой пробы водных растворов аминокислот и их производных, фенола и его производных, по анализу профиля лепестковых диаграмм (ЛД) и расчёте их геометрических параметров;

- алгоритм обработки нескольких цифровых информативных сигналов для получения интегрального показателя, отражающего качественные и количественные характеристики аналита;

- способ количественного определения содержания воды в водно-этанольных и водно-ацетонитрильных растворах с помощью оптической мультисенсорной системы;

- мультисенсорная оптическая система, состоящая из термостатируемого планшета с оптическими ячейками, микроскопа и ЦФК, регистрирующая эффекты набухания нескольких гранул полимерных сорбентов, используемых в качестве ПИП.

Научная новизна. Разработан алгоритм ЦМ определения концентрации и идентификации аминокислот, фенолов и их производных, в ходе которого фотографируют две кюветы с окрашенными продуктами двух цветных реакций, с центров этих двух цифровых изображений считывают усреднённую интенсив-

ность цветовых компонентов R , G и B , по этим величинам строят шестилепестковую диаграмму, по периметру и площади которой находят искомую концентрацию, а по профилю и коэффициенту близости векторных массивов проводят идентификацию.

Предложен алгоритм определения концентрации и идентификации водных и водно-спиртовых растворов БАВ, предусматривающий следующие этапы: а) в 6 ячеек микробиологического планшета помещают 6 гранул полимерных сорбентов (ПАА 3, ПВС 20, ВП-1ап, ВП-14К, Wofatit EA, Wofatit ES); б) заливают в ячейки анализируемый раствор и дожидаются равновесного набухания полимерных сорбентов 5 – 10 минут; в) фотографируют набухшие гранулы при помощи ЦФК, совмещенной с микроскопом; г) по цифровым изображениям в приложении Píxia определяют относительный объем гранул; д) по данным величинам строят шестилепестковую диаграмму; е) по периметру и площади диаграммы находят искомую концентрацию; ж) по профилю диаграммы и коэффициенту близости векторных массивов идентифицируют вещество.

Практическая ценность работы. Определена межприборная воспроизводимость интенсивностей компонентов цвета в цветовой модели RGB для цифровых устройств ЦФК и ПС ведущих фирм-производителей.

В оболочке пакетов ПО Mathcad и MS Excel созданы алгоритмы обработки цветных изображений, построения ЛД, расчёта их S и P , статических характеристик (СХ), концентрации аналитов и погрешностей измерения.

Модифицированы цифровые ЦМ способы определения некоторых аминокислот (АК), фенолов и лекарственных форм с применением ЦФК и ПС со слайд-адаптером. Сконструированы боксы для фотографического и сканерометрического способов регистрации видеосигнала.

Разработан МФ способ определения содержания воды в водно-этанольных и водно-ацетонитрильных растворах, идентификации этанольных растворов растительных экстрактов.

Предложенные способы контроля апробированы на предприятии ООО «Аглютен», на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГМА, ОАО «Воронежский молочный комбинат», ООО «НТЦ «Этанол».

Апробация и реализация результатов работы.

Основные положения и результаты работы доложены на конференциях: Межд. конф. «Ионный перенос в органических и неорганических мембранах» (Кемерово, 2010); Всеросс. конф. «Бутлеровское наследие» (Казань, 2011); III Всеросс. симп. «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии» (Краснодар 2011); XIII Междунар. конф. «Физико-химические основы ионообменных и хроматографических процессов», (Воронеж, 2011); Всеросс. н.-метод. конф. «Проблемы здоровьесбережения дошкольников, учащихся и студентов. Новые здоровьесберегающие тенденции в фармации и медицине» (Воронеж, 2011); 65-ая, 66-ая Всеросс. н.-практ. конф. "Инновации в сфере науки, образования и высоких технологий" (Воронеж, 2010, 2011); VI Всеросс. конф. «Физико-химические процессы в конденсированных средах и на

межфазных границах» - ФАГРАН (Воронеж, 2012); Всеросс. конф. с межд. участием по аналитической спектроскопии (Краснодар 2012); VII Всеросс. конф. «Менделеев-2012», (Санкт-Петербург, 2012); Межд. НТК «Современные достижения биотехнологии. Биотехнология пищевых производств» (Ставрополь, 2011); Всеросс. н. конф. «Методы анализа и контроля качества воды», (Москва, 2012).

Публикация результатов исследований. По теме диссертации опубликовано 23 работы, в том числе 12 статей в периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 1 патент РФ на полезную модель, 10 тезисов и материалов докладов на международных, всероссийских симпозиумах и конференциях.

Структура и объём диссертации. Материал изложен на 180 страницах, содержит 68 рисунков, 32 таблицы, библиографический список 260 ссылок.

В диссертации обобщены результаты исследований, выполненных автором в период с 2009 по 2013 гг.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показана актуальность темы и практическая значимость работы, приведены цель и задачи, сформулированы научная новизна и практическая ценность работы, а также результаты реализации и апробации.

В первой главе дан обзор применения фотоколориметрических, ЦМ и других оптических методов контроля качества пищевой и фармацевтической продукции, содержащей БАВ. Обсуждены различные цветовые модели, применяемые для цифровых изображений. Рассмотрены эффекты набухания полимеров в растворах, способы их регистрации, области применения мультисенсорных систем в химическом анализе.

Во второй главе охарактеризованы объекты анализа, материалы и методики исследований. Файлы изображений проб получали с помощью ЦФК (Nikon D3000) и ПС (HP ScanJet 3500 и др.) в боксе и кюветодержателе (рис. 1, 2). Набухание гранул сорбентов в растворах изучали микрофотографическим (рис. 3) и дилатометрическим методами на установке УИП-70 (ЦКБ РАН). Для исследований использовали сферические гранулы ионообменных смол: С 120 Е, АВ 17 Cl⁻, ВП-1 Ап, ВП 14 К, Wofatit ES, Wofatit EA 60, и неионогенных полимеров – ПАА 3 и ПВС 20. Размер гранул и сферичность контролировали на лазерном дифрактометре Fritsch Analysette 22 NanoTech Combi.

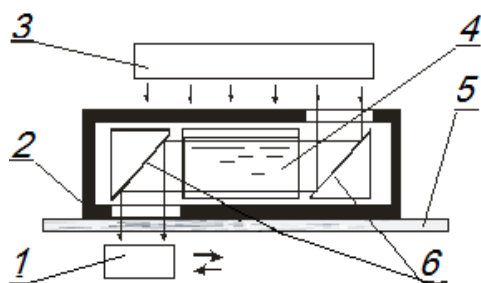


Рис. 1. Кюветодержатель для ПС:
1 – движущийся сенсор ПС; 2 – корпус;
3 – осветитель слайд-адаптера; 4 – кювета;
5 – стекло ПС; 6 – оборачивающие зеркала

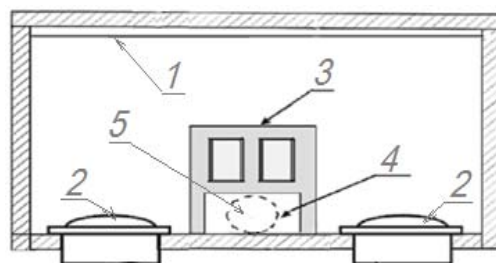


Рис. 2. Схема бокса для ЦФК: 1 – сменный экран; 2 – лампы подсветки; 3 – отверстие в крышке для объектива ЦФК; 4 – кюветодержатель; 5 – оборачивающее зеркало

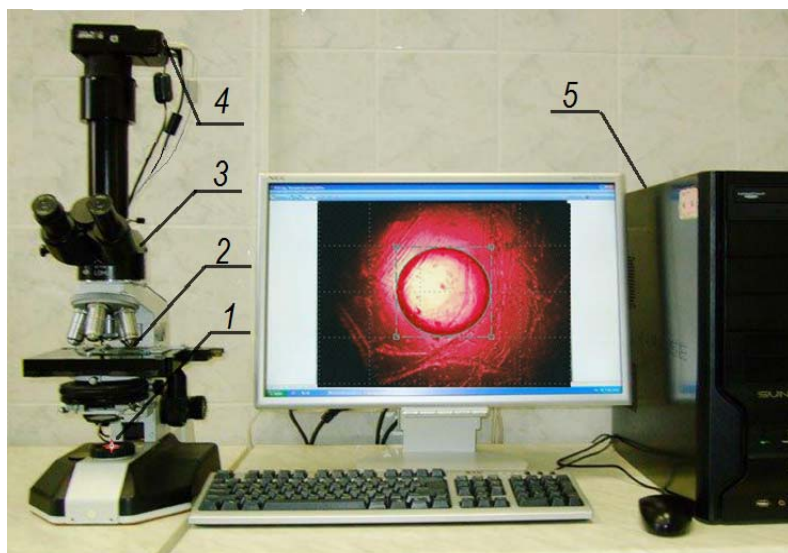


Рис. 3 Прибор для регистрации эффектов набухания гранул: 1 – источник света (светодиод); 2 – термостатируемая оптическая ячейка с гранулой; 3 – микроскоп; 4 – ЦФК; 5 – ПК

Статистическую обработку и аппроксимацию данных выполняли с помощью ПО MS Excel XP, SigmaPlot, Pixia, и Fractal 2, Adobe Photoshop.

Алгоритм построения СХ разработан в оболочке Mathcad 14. Величины площади S и периметра P ЛД рассчитывали по уравнениям (1) и (2):

$$S_j = \sum_{n=1}^c \left(\frac{1}{2} \alpha_{j,n} \cdot \alpha_{j,n+1} \cdot \sin \Delta \varphi \right), \quad (1)$$

$$P_j = \sum_{n=1}^c \sqrt{(\alpha_{j,n})^2 (\alpha_{j,n+1})^2 - 2 \cdot \alpha_{j,n} \cdot \alpha_{j,n+1} \cdot \cos \Delta \varphi}, \quad (2)$$

где j – индекс сорбента или цветовой компоненты; n – индекс концентрации; $\Delta \varphi$ – углы между соседними радиусами на ЛД; α – длина осей ЛД.

Для установления систематических погрешностей (проверка правильности) применяли метод «введено-найдено». С целью уменьшения и устранения систематических погрешностей использовали метод релятивизации (отдельные аналитические операции проводили в идентичных условиях, нивелируя систематические погрешности) и рандомизации (систематические погрешности переводили в разряд случайных). Оценку правильности ЦМ способа проводили с помощью критерия Стьюдента.

В третьей главе обсуждены результаты изучения возможности применения цифровых технологий с использованием параметров цветности в химическом анализе АК и их производных, фенолов, других БАВ и лекарственных средств в водных растворах с использованием цветных реакций.

Оценку правильности разработанного ЦМ способа проводили с помощью критерия Стьюдента. Так, при определении параметров цветности образцов окрашенной бумаги установлено, что суммарная неучтенная систематическая погрешность для измерений с помощью ПС составила 3,1 % ($n = 5$; $p = 0,95$; $t_{табл} = 2,78$). В случае применения ЦФК суммарная неучтенная систематическая погрешность оказалась равной 5,4 % ($n = 5$; $p = 0,95$; $t_{табл} = 2,78$). Применение F -

критерия и точного критерия Стьюдента для сравнения полученных разными методиками значений интенсивности компонент цветности показало, что результаты, полученные с помощью ЦФК, значимо отличны от результатов фотокolorиметрической методики. Результаты измерений на ПС и КФК-3 статистически одинаковы.

Была также проанализирована межприборная воспроизводимость. При проверке ЦМ способа на предмет аппаратной зависимости, получили цифровые изображения 8 эталонов цвета (образцы окрашенной бумаги) для 5 ПС и 12 эталонов цветов для 4 ЦФК и провели статистическую обработку этих результатов. Статистический анализ усредненных значений компонент цветности F показал, что при величине $F \leq 50$ (для отдельно взятой компоненты R , G или B) относительное стандартное отклонение $S_r \geq 16 - 62\%$. При $F \geq 50 \div 255$ эта величина находится в пределах $2 - 16 \%$. Для белого цвета разброс величин F не превышает $0,2 \%$.

Межприборная погрешность определения цветовых компонент RGB также оценивали на основе однофакторного дисперсионного анализа (табл. 1). Результаты показали, что данные для цветовых компонент, полученные на ПС или ЦФК разных производителей, значимо не различаются.

Таблица 1

Данные однофакторного дисперсионного анализа (образец бумаги зеленого цвета, $F_{табл}(0,95, f_1 = 4, f_2 = 14) = 3,1$)

Сканер	R_i			\bar{R}	S	G_i			\bar{G}	S	B_i			\bar{B}	S
	1	2	3			1	2	3			1	2	3		
Canon mp210	2	2	2	2,0	0,00	171	170	171	170,7	0,58	49	50	50	49,7	0,58
Hp g4010	0	0	0	0,0	0,00	122	122	122	122,0	0,00	55	55	55	55,0	0,00
Hp 3670	2	2	2	2,0	0,00	170	170	170	170,0	0,00	49	49	50	49,3	0,58
Canon mf4018	1	2	1	1,3	0,58	152	154	153	153,0	1,00	55	54	54	54,3	0,58
Hp 3800	1	1	2	1,3	0,58	168	168	168	168,0	0,00	51	51	51	51,0	0,00
F	$S(1) = 0,8, S(2) = 4,4, F = S(1)^2 / S(2)^2 = 0,03$					$S(1) = 20,7, S(2) = 113,5, F = S(1)^2 / S(2)^2 = 0,03$					$S(1) = 2,6, S(2) = 14,6, F = S(1)^2 / S(2)^2 = 0,03$				

где $S(1) = \sqrt{\frac{\sum (\bar{X}_j - \bar{\bar{X}})^2}{m-1}}$, $S(2) = S_{ог} / \sqrt{m} = \sqrt{\frac{m \sum (X_{ji} - \bar{\bar{X}})^2}{N-1}}$, общее среднее $\bar{\bar{X}} = \sum \frac{X_j}{m} = \sum \frac{X_{ji}}{mN}$,
общее стандартное отклонение единичных измерений $S_{ог} = \sqrt{\sum (X_{ji} - \bar{\bar{X}})^2 / (mN-1)}$

Таким образом, можно сделать вывод, что измерения цветности на ПС или ЦФК в системе RGB при интенсивности цветовых компонент в диапазоне от 50 до 255 дают разброс относительно среднего практически типичный для инструментальных методов анализа. Для выполнения измерений необходима градуировка конкретного сканирующего устройства по стандартным образцам, принятым в конкретной методике.

Качественный и количественный анализ растворов аминокислот. Определяли концентрацию как индивидуальной АК, так и суммарное содержание смеси АК в водных растворах на основе анализа оцифрованных изображений растворов после проведения биуретовой и нингидриновой реакций (рис. 4). Для

визуализации ЦМ данных применили ЛД с осями, отражающими значения цветовых компонентов в последовательности $R_n, G_n, B_n, R_{\bar{o}}, G_{\bar{o}}, B_{\bar{o}}$, (где индекс n и \bar{o} относятся к нингидриновой и биуретовой реакции соответственно).

Как видно из рис. 5, ЛД для разных АК имеют индивидуальный профиль, сохраняющийся при изменении концентрации (рис. 6 а). Т.о., визуальная оценка профиля ЛД может быть использована для идентификации АК.

Для количественной оценки концентрации АК использовали геометрические размеры ЛД – S и P (рис. 6, б). В обоих случаях имела место высокая степень аппроксимации ($R^2 \geq 0,99$) СХ, что указывает на возможность применения ЛД как в качественном, так и в количественном анализе. На модельных смесях 5-ти АК установлена количественная зависимость ЦМ характеристик от суммарной концентрации. Изменение соотношения компонентов в смеси приводило к изменению профиля ЛД, при сохранении высокой степени аппроксимации суммарных СХ.

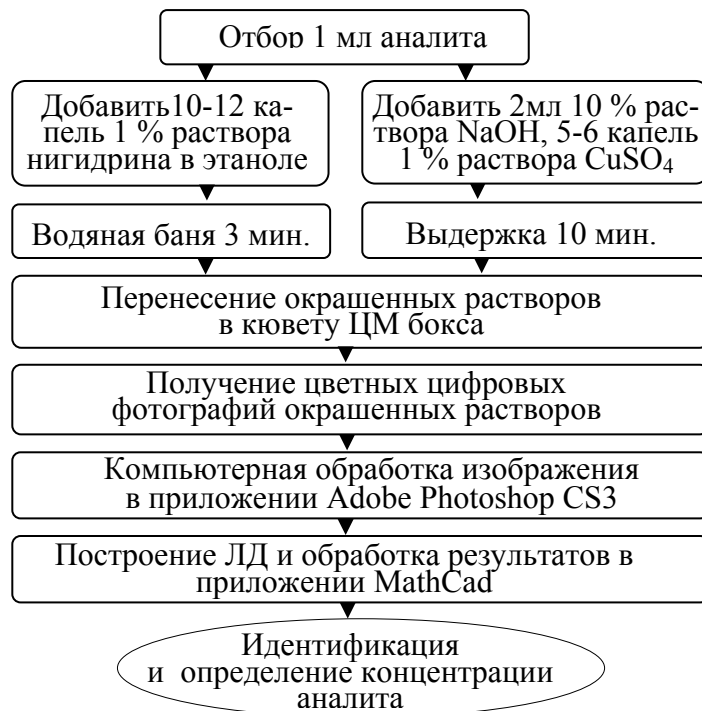


Рис.4. Алгоритм определения концентрации растворов АК по двум цветным реакциям

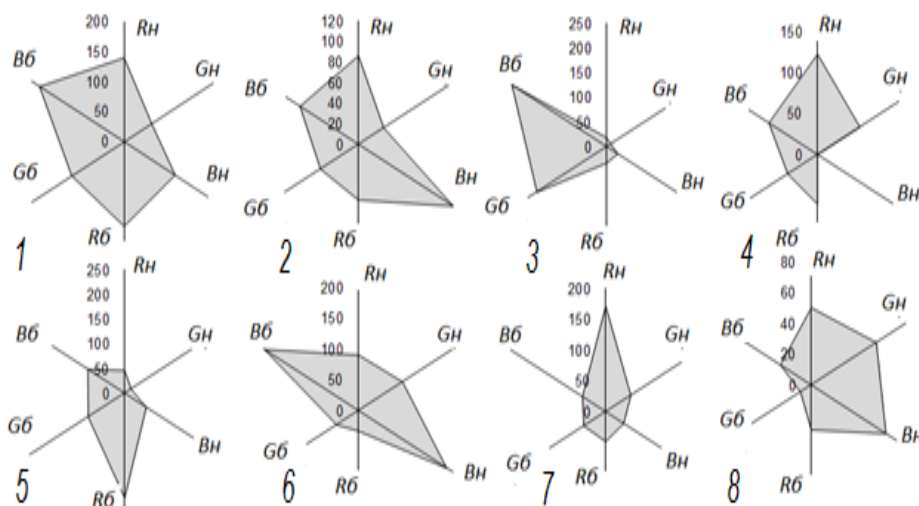


Рис. 5. ЛД различных АК, $C = 5$ г/л:
 1 – L-аспарагин;
 2 – DL-аланин;
 3 – глицин;
 4 – треонин;
 5 – глицил-глицин;
 6 – L-глутамин;
 7 – изолейцин;
 8 – L-орнитин

Примерами для апробации разработанного ЦМ способа с использованием двух цветных реакций (биуретовой и нингидриновой) являются препараты инфезол, который представляет собой смесь 14 АК и инсулин (полипептид, содержащий 51 остаток АК). По результатам ЦМ измерений построены ЛД для растворов инфезола и инулина с различными концентрациями, построены матема-

тические модели, использованные для градуировки (табл. 2). Установлена применимость ЦМ методики и способа свёртки аналитической информации в виде ЛД в химическом анализе водных растворов АК и их производных.

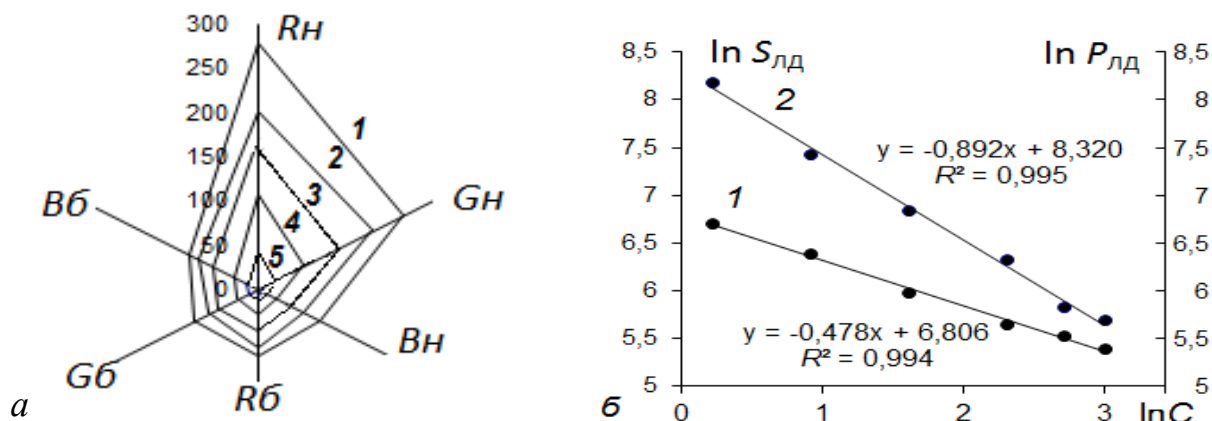


Рис.6. а) ЛД L-лизина лизина при различных C (г/л): 1 – 1,25; 2 – 2,55; 3 – 5,00; 4 – 10,00; 5 – 20,00; б) СХ $S_{\text{ЛД}}$ (прямая 1) и $P_{\text{ЛД}}$ (прямая 2) от концентрации

Параллельные опыты по количественному определению АК в водных растворах разными методиками показали хорошую воспроизводимость (табл. 3). Использование F -критерия для сравнения дисперсий приведенных результатов определения разными методиками показало, что они значимо не различаются. Применение критерия Стьюдента дает возможность считать, что значимого различия между результатами определения АК, полученными на КФК-3, с помощью ПС и ЦФК не существует. Методика ЦМ позволяет анализировать растворы АК в более широком интервале C (шире линейные диапазоны). При этом она не уступает по точности фотоколориметрической, если в качестве информативных сигналов использовать зависимости индивидуальных компонент цветности $F_i = f(C)$ (табл. 3).

Таблица 2

Концентрационные зависимости для растворов инсулина по S и P ЛД
($n = 5$; $P = 0,95$; $C = 0,02 - 1,0$ г/л)

Способ регистрации	СХ	R^2	S_r
ЦФК	$S_{\text{ЛД}} = (48100 \pm 380) - (10909 \pm 85)C$	$R^2 = 0,94$	0,006
	$P_{\text{ЛД}} = (930 \pm 5) - (141 \pm 3)C$	$R^2 = 0,95$	0,004
ПС	$S_{\text{ЛД}} = (7580 \pm 50) - (1965 \pm 8)C$	$R^2 = 0,99$	0,004
	$P_{\text{ЛД}} = (492 \pm 12) - (90 \pm 3)C$	$R^2 = 0,99$	0,003

Таблица 3

Результаты определения концентраций АК с применением ЦФК, ПС
со слайд-адаптером и на КФК-3 ($n = 3$, $P = 0,95$)

Вещество	Введено, г/л	ЦФК		ПС		КФК-3	
		найдено	S_r	найдено	S_r	найдено	S_r
глицин	4,0	4,2 \pm 0,1	0,02	3,8 \pm 0,1	0,01	4,3 \pm 0,1	0,01
α -аланин	4,0	4,3 \pm 0,2	0,02	4,1 \pm 0,1	0,02	3,7 \pm 0,2	0,02
изолейцин	4,0	4,7 \pm 0,3	0,03	5,0 \pm 0,1	0,01	4,5 \pm 0,1	0,02
глицилглицин	4,0	4,6 \pm 0,2	0,03	4,6 \pm 0,1	0,01	4,5 \pm 0,1	0,01

Качественный и количественный анализ водных растворов фенольных соединений. В роли хромогенных реакций использовали азосочетание фенолов с хромогенным агентом, полученным диазотированием *пара*-нитроанилина (реакция 1), и реакцию с FeCl_3 (реакция 2), построены ЛД с индивидуальным профи-

лем, которые количественно охарактеризовали не только величинами $S_{\text{ЛД}}$ и $P_{\text{ЛД}}$, но фрактальностью D и коэффициентом близости векторных массивов ε (табл. 4). Величины $S_{\text{ЛД}}$ и $P_{\text{ЛД}}$ в случае одинаковой концентрации можно рассматривать как фактор, учитывающий реакционную способность и структуру соединения. Чем меньше эти параметры (чем темнее полученная окраска раствора), тем более полно прошла цветная реакция, или сильнее выражен хромофорный эффект, который зависит от баланса мезомерного и индуктивного эффектов в окрашенном комплексе. Так, если у дигидроксибензолов в наличии 2 группы -ОН, они обе будут реагировать с хромогенным реагентом. Алкильные заместители, особенно с разветвленным углеродным скелетом в *орто*-положении стерически затрудняют цветную реакцию. Группа -ОН в *орто*-положении также, за счет образования Н-связи с соседней группой -ОН, может затруднять целевую реакцию. Величины D и коэффициента ε мало зависят от концентрации аналита и в большей степени характеризуют индивидуальность профиля ЛД.

Таблица 4

Геометрические параметры ЛД для разных фенолов

Соединение	H	C , г/л	$S_{\text{ЛД}}$	$P_{\text{ЛД}}$	D	ε
<i>пара</i> -Дигироксибензол	0,56	0,183	27250	657	1,78	0,215
<i>мета</i> -Дигироксибензол	0,80	0,166	19050	623	1,67	0,260
<i>орто</i> -Дигироксибензол	0,91	0,168	27940	740	1,81	0,248
Фенол	1,64	0,186	36270	813	1,82	0
<i>мета</i> -Крезол	2,00	0,160	32370	775	1,66	0,430
<i>пара</i> -Крезол	2,13	0,147	33010	778	1,27	0,302
<i>орто</i> -Крезол	2,13	0,171	39820	866	1,41	0,170
<i>орто-трет</i> -Бутилфенол	3,35	0,161	53260	894	1,66	0,472

В табл. 4 геометрические параметры ЛД отсортированы по величине гидрофобности фенолов H , которая равна логарифму распределения фенола между n -октанолом и водой. На рис. 7 представлена график, по которому виден достаточно четкий тренд – чем выше гидрофобность фенола, тем больше площадь и периметр ЛД. Минимальные размеры ЛД имеют дигидроксибензолы, сказывается наличие двух гидроксильных групп, причем *орто*-дигидроксибензол больше похож на фенол, т.е. он дает менее темную окраску, чем ожидалось от двух ОН-групп, что подтверждает предположение о понижении реакционной способности ОН-группы в *орто*-положении. ЛД *пара*- и *мета*-крезола слабо отличаются друг от друга, а вот *орто*-крезол и *орто-трет*-бутилфенол, действительно, дают наиболее бледное окрашивание растворов, что легко объяснимо стерическим эффектом заместителя. На параметры ЛД *орто-трет*-бутилфенола сказывается и сравнительно низкая концентрация, выраженная в ммоль/л. Форма фигур ЛД не слишком сложна, чтобы эффективно применять фрактальность D . Более информативной оказалась относительная величина ε , которая является геометрическим центром тяжести ЛД и характеризует близость векторных массивов $\varepsilon = \sqrt{(a - b, a - b) / (a, a)}$. Задача идентификации сводится к сравнению ЛД с эталонной диаграммой, характеризуемой вектором b , для которого вектор образца a дает наименьшую величину ε . В качестве эталонной фигуры выбрали ЛД фенола, поэтому для нее $\varepsilon = 0$. Если исходить из того, что наибольшая визуальная

похожесть проявляется при меньшем значении коэффициента ε , логично, что наибольшие отличия в цветных тестах проявляются между фенолом и *орто-трет*-бутилфенолом, у которого группа $-\text{ОН}$ испытывает сильное стерическое экранирование объёмным *орто*-заместителем. Таким образом, цветные реакции фенолов из-за отличия в строении приводят не к идентичным, а к различным параметрам цветности, и коэффициент ε количественно характеризует эти отличия, т.е. он может быть использован для качественного анализа.

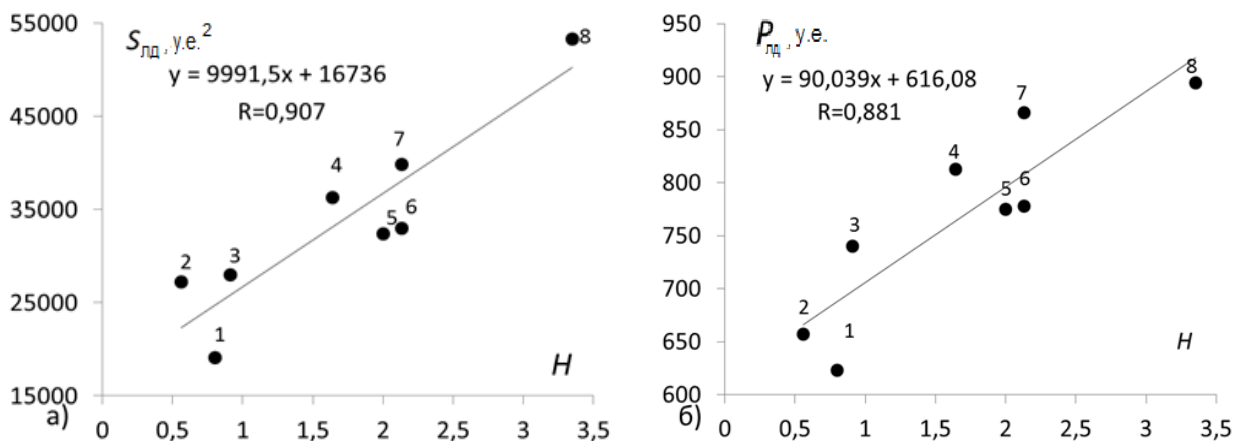


Рис. 7. Зависимость площади $S_{\text{ЛД}}$ (а) и периметра $P_{\text{ЛД}}$ (б) от гидрофобности фенолов H : 1 – *мета*-дигироксибензол; 2 – *пара*-дигироксибензол; 3 – фенол; 4 – *орто*-дигироксибензол; 5 – *мета*-крезол; 6 – *пара*-крезол; 7 – *орто*-крезол; 8 – *орто-трет*-бутилфенол

Установлено, что геометрические параметры ЛД применимы для количественного определения фенолов ЦМ способом. Найдено, что в диапазоне $C = 0,014 - 0,2$ г/л имеет место практически линейное уменьшение площадей и периметров ЛД за счет тенденций $F_i(255, 255, 255) \rightarrow F_i(0, 0, 0)$. С увеличением концентрации в 10 раз и соответствующим расширением диапазона зависимости $C = f(S_{\text{ЛД}})$ и $C = f(P_{\text{ЛД}})$ становятся нелинейными. Предел обнаружения $C_{\text{min}} = 0,005 - 0,010$ г/л. Среднее время единичного анализа – 15 мин. Для определения фенолов на уровне ПДК ЦМ способом необходима дополнительная стадия в пробоподготовке – экстракционное или сорбционное концентрирование.

В четвертой главе приведены результаты исследований эффектов набухания полимерных сорбентов в водных растворах этанола, ацетонитрила, водно-спиртовых растворах БАВ. Изучено влияние температуры на степень набухания гранул, а также их динамические характеристики.

При изучении влияния температуры на степень набухания в воде (рис. 8) и этаноле контролировали величину $f_i = V_i/V_{20}$, где V_i – объём гранулы сорбента при заданной температуре t , V_{20} – объём гранулы сорбента при 20°C . Для большинства испытанных сорбентов изменение величины f_i в этом интервале температур не превышает 5 % и составляет 5 – 10 % при повышении t до 70°C . Отмечается нелинейное изменение f , при этом наблюдаются как положительные, так и отрицательные экстремумы, а также ступенчатый характер температурных кривых. Проявление эффектов набухания гранул в воде и этаноле существенно различается. Наиболее чувствителен эффект набухания к наличию воды в

системе. Сделан вывод о целесообразности термостатирования оптических ячеек, что учтено в конструкции прибора (рис. 3).

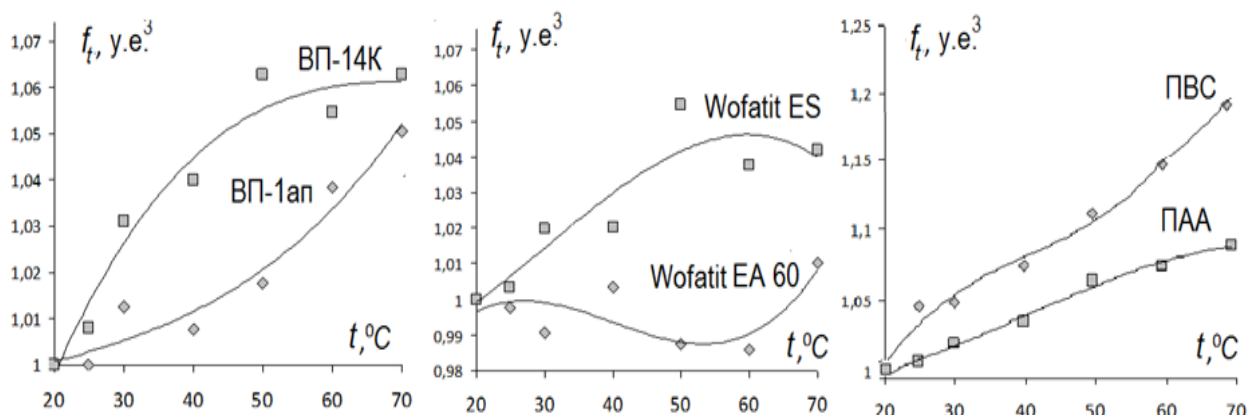


Рис.8. СХ относительного объема полимерных сорбентов от температуры

При изучении динамических характеристик установлено время и относительные размеры гранул в состоянии, близком к равновесному (рис. 8). Задав динамическая погрешность $\Delta_{\text{дин}}$, находили время, через которое можно определять степень набухания гранул (для всех типов сорбентов время выдержки составило 3 – 5 минут). Степень набухания контролировали по изменению $f = V/V_0$, представляющему собой отношение объема гранулы в растворе анализируемого вещества V к объёму в чистом растворителе (воде) V_0 . Установлено, что гранулы изученных полимеров, выдержанные предварительно в ректификованном спирте (96 масс. %), в водно-спиртовых растворах набухают пропорционально содержанию воды, а гранулы, выдержанные в воде, контрактируют в водно-спиртовых растворах пропорционально массовой доле этанола. Наиболее сильный эффект наблюдали для неионогенных полимеров ПАА и ПВС набухание в 3,5 – 4 раза в воде, для них же характерна максимальная контракция – 70 – 80 % в 96 %-ном этаноле (рис. 9).

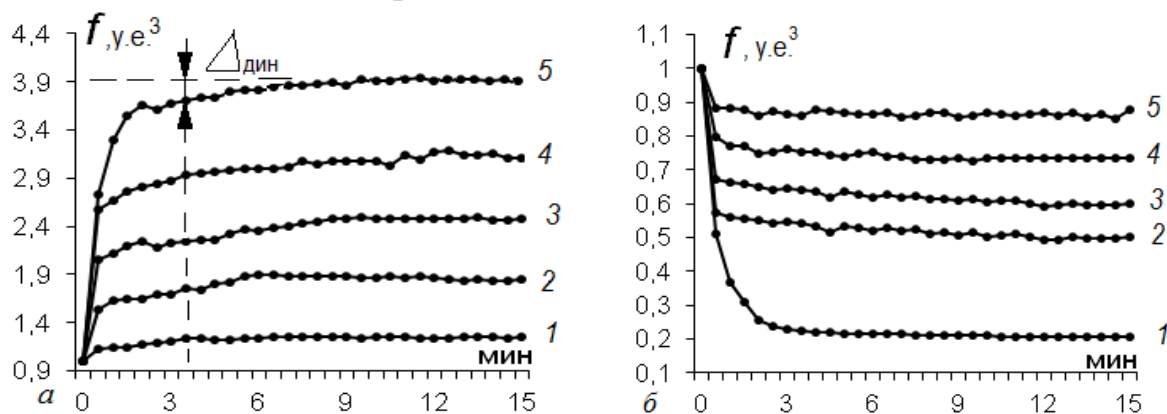


Рис. 9. Динамические характеристики гранул неионогенного полимера ПАА, выдержанного в ректификованном этаноле (а) и в воде (б), в водно-спиртовых растворах различной концентрации: 1 – 30; 2 – 60; 3 – 80; 4 – 95; 5 – 100 % об. воды

Для подтверждения результатов, полученных МФ способом, динамические характеристики гранул изучали дилатометрически (рис. 10).

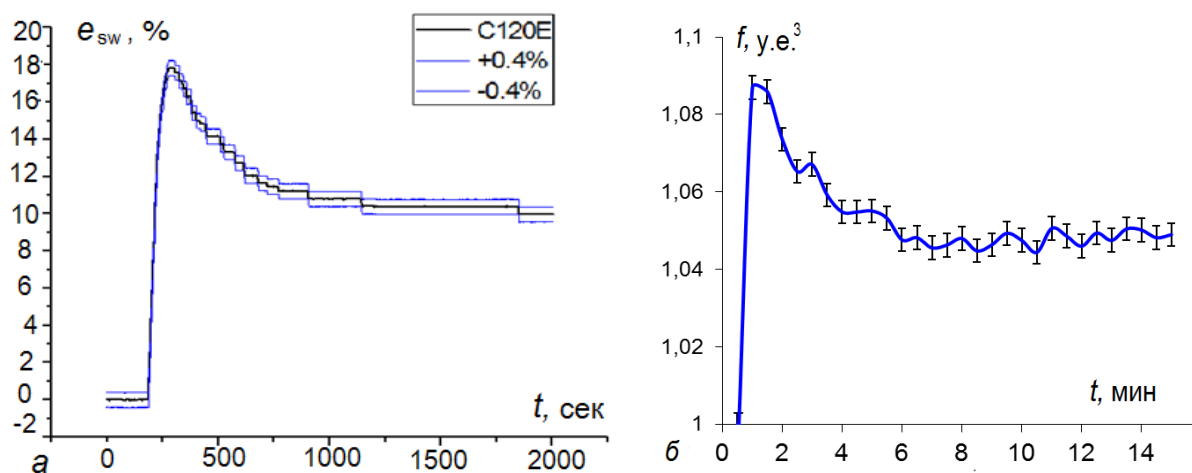


Рис. 10. Динамические характеристики катионита С 120 Е:
а – дилатометрический; б – МФ способ

Получены СХ степени набухания гранул частично селективных сорбентов $\alpha_{abs} = f(C_x)$ для водно-спиртовых и водно-ацетонитрильных смесей.

Величины S и P ЛД, по осям которых отложены α_{abs} выбранных сорбентов, функционально зависят от количества воды в смесях, они могут использоваться не только для идентификации, но и для количественных определений (рис.11, 12). Правильность методик определения концентрации компонентов водно-органических смесей проверяли рефрактометрически и методом «введено-найденно».

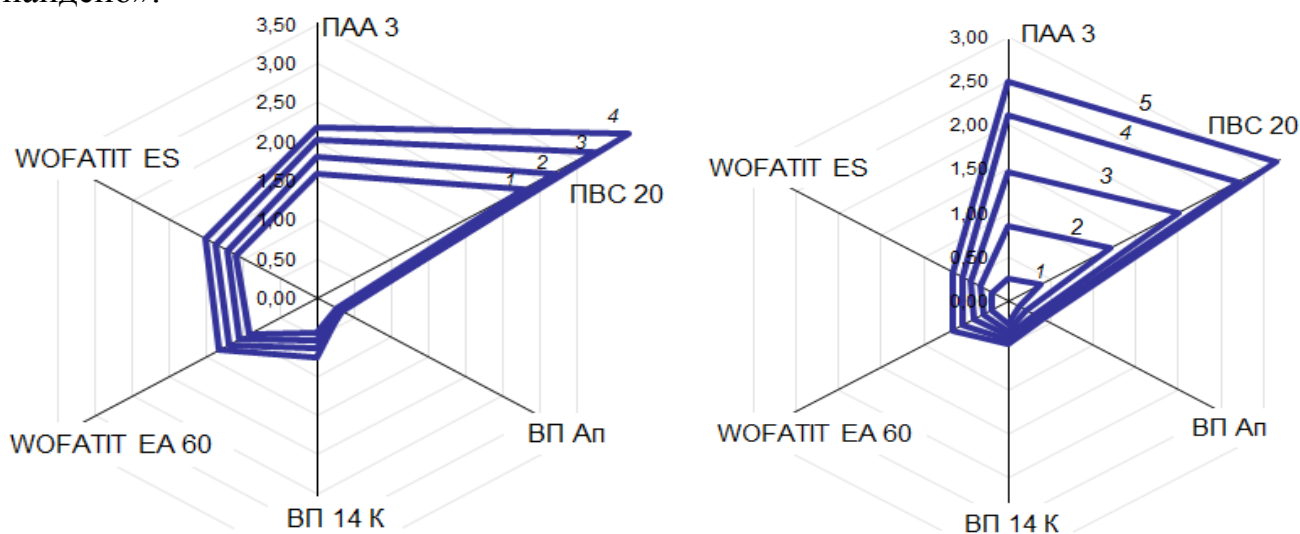


Рис. 11. ЛД различных концентраций водных растворов: а – ацетонитрила: 1 – 25; 2 – 50; 3 – 75; 4 – 100 % об. воды; б – этанола: 1 – 30; 2 – 60; 3 – 80; 4 – 95; 5 – 100 % об. воды

В ходе работы проведён анализ, систематизация и сравнение современных инструментальных методов контроля веществ: спектрофотокolorиметрии (СФ), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), тонкослойной хроматографии, который показывает, что для малобюджетных лабораторий наряду с СФ и тонкослойной хроматографией достаточно эффективными являются способы цветометрии с применением ЦФК или ПС и микрофотографии набухающей гранулы (табл. 5).

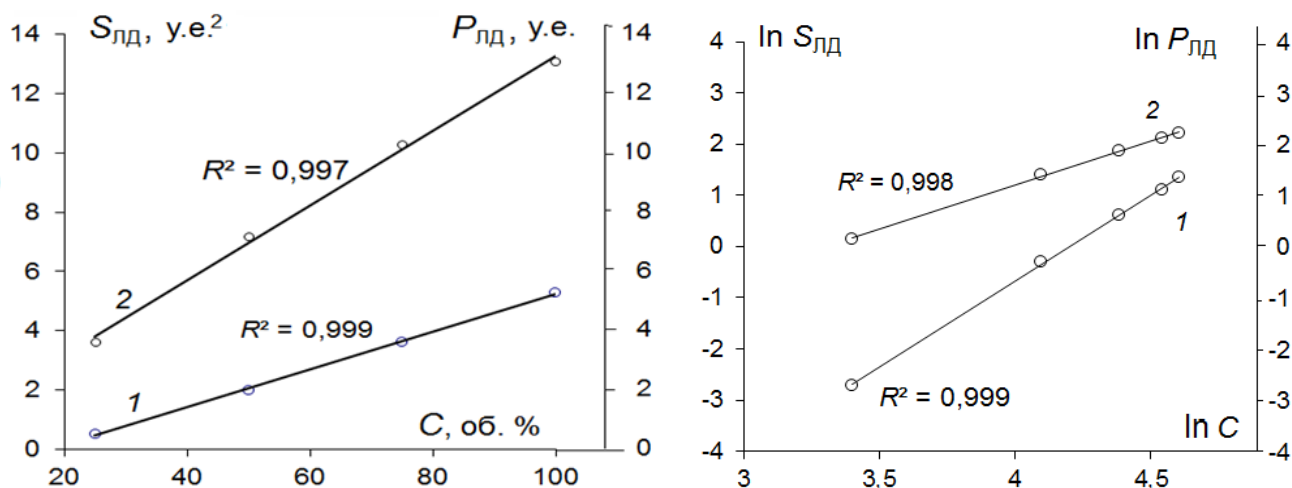


Рис. 12. СХ $S_{\text{ЛД}}$ (прямая 1) и $P_{\text{ЛД}}$ (прямая 2) от концентрации воды в водных растворах этанола (а) и ацетонитрила (б)

Эффекты набухания, изученные с помощью разработанной оптической мультисенсорной системы были учтены при конструировании ионообменных фильтров. В ходе эксперимента проводили сорбционную очистку этанола, смешанного с концентратом головных и промежуточных примесей, образуемых в процессе брагоректификации. Эффективность сорбции оценивали методом капиллярной ГЖХ. Для сорбентов, наиболее пригодных для очистки этанола получены кинетические кривые сорбции по ключевым компонентам.

Таблица 5

Технические характеристики приборов

	ЦФК	ПС	МФ	СФ	ВЭЖХ
Определяемые вещества	Окрашенные прозрачные или непрозрачные растворы, эмульсии, суспензии, твердые вещества, или имеющие стандартные цветные реакции		Прозрачные в видимой или ультрафиолетовой области спектра растворы		
Объем пробы, мл	0,5 – 5		0,25 – 1	0,5 – 5	0,1 – 0,2
Основная погрешность, %	±5,5	±3,5	±7,0	±2,0	±3,0
Температура окружающей среды, °C	– 20...+ 40		+ 15...+ 35		
Число операций	4	4	3	6	7
Габаритные размеры, мм	500×350×300	450×300×160	200×200×500	440×320×175	270×160×50
Масса, кг	2,0	2,5	3,5	15	40
Цена аппаратуры, тыс. руб.	10 – 15	3 – 5	15 – 20	60 – 600	13 000 – 50 000

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

1. Решена научно-техническая задача, заключающаяся в разработке алгоритма получения и обработки интегрального информативного сигнала от нескольких цифровых изображений анализируемого раствора, в котором контролируются параметры цветности раствора, или геометрические параметры по-

лимерных гранул, помещенных в раствор анализируемой пробы. Результаты выполненных исследований позволяют использовать данные параметры для качественного и количественного тестирования растворов биологически активных веществ.

2. Разработан цветометрический способ идентификации и количественного измерения концентрации аминокислот, лекарственных препаратов инсулина, инфезола, парацетамола, одно- и двухатомных фенолов в водных растворах с использованием цифровых видеоустройств, в котором регистрируется интенсивность цветовых компонентов электронных изображений растворов аналита после проведения двух цветных реакций, что позволяет повысить информативность и точность анализа.

3. Разработана конструкция и методическое обеспечение прибора для экспериментального определения интенсивностей цветовых компонентов, вычисляемых с помощью стандартного программного обеспечения по электронным изображениям, полученным от цифровых устройств. Прибор обладает значительным преимуществом по стоимости и простоте использования, не требует высокой квалификации персонала, может применяться в малобюджетных лабораториях и полевых условиях.

4. Разработан интегральный показатель в виде лепестковых диаграмм, пригодный для интерпретации информативного мультисенсорного или многопараметрического сигнала. Показатель опробован в цифровом цветометрическом способе тест-контроля растворов аналитов по двум цветным реакциям, в оптической мультисенсорной системе, использующей цифровое изображение нескольких набухающих гранул в растворах аналита, имеющих частичную селективность к его природе. Показано, что геометрические параметры лепестковых диаграмм – площадь и периметр, применимы для количественного определения содержания ацетонитрила, этанола, аминокислот и их производных, фенолов и их производных в водных растворах.

5. Установлена зависимость изменения объёмов гранул ионогенных и неионогенных полимеров от концентрации и состава растворов биологически активных веществ. Реализован способ определения содержания воды в водно-этанольном и водно-ацетонитрильном растворах во всем возможном диапазоне концентраций и температурном интервале 20 – 70 °С.

6. Усовершенствована оптическая мультисенсорная система, созданная на основе цифрового фотоаппарата, совмещенного с оптическим микроскопом и ЭВМ, регистрирующая набухание гранул неионогенных полимеров и ионообменных смол. Данная система применима как для исследования термомеханических свойств ионогенных и неионогенных сорбентов, так и для использования полимерных сорбентов в качестве ПИП, реагирующего на природу аналита изменением своего объёма.

7. Подобраны оптимальные параметры работы оптической мультисенсорной системы: установлено влияние температуры на объёмные эффекты гранул, произведены параметры отбраковки некондиционных полимерных сорбентов,

определена селективность по отношению к исследованным анализам, оптимизировано их число, в ходе изучения динамических характеристик установлено оптимальное время выдержки в том или ином анализе.

8. Для подтверждения заданных метрологических характеристик разработанных способов определения растворов биологически активных веществ проведен сравнительный анализ с типовыми методами инструментального контроля. Экспериментальное сравнение разработанного цветометрического способа со стандартным спектрофотометрическим методом показало сопоставимость по точности и возможность анализа более концентрированных растворов. При сравнительном исследовании полимерных гранул микрорентгенографическим и дилатометрическим способом получены идентичные динамические характеристики. Точность количественного определения биологически активных веществ с помощью разработанного микрофотографического способа подтверждено рефрактометрически.

9. Исследованные ионообменные смолы могут быть применены в сорбционных фильтрах по очистке этанола. Включение в схему типовой ректификационной установки такого ионообменного фильтра позволяет осуществить дополнительное выделение примесей, трудноудаляемых в ходе ректификации.

10. Результаты, полученные в диссертации, используют в ООО «Аглютен», ОАО «Воронежский молочный комбинат», ООО «НТЦ «Этанол», и в учебном процессе на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии ВГМА.

Список опубликованных работ по теме диссертации. Основные результаты диссертации изложены в работах:

1. Рудакова Л.В., Кудухова И.Г. Усовершенствование способа определения аминокислот по цветным реакциям с применением цифровых технологий // Заводская лаборатория. Диагностика материалов. Т. 78. № 12, 2012. С. 20 – 26.
2. Рудакова Л.В., Кудухова И.Г., Селеменев В.Ф. Применение микрофотографического способа регистрации эффектов набухания сорбционно-активных полимерных гранул в анализе биологически активных веществ // Аналитика и контроль. Т. 16. № 1. 2012. С. 68 – 74.
3. Рудаков О.Б., Рудакова Л.В., Кудухова И.Г., Головинский П.А., Хорохордина Е.А., Грошев Е.Н. Усовершенствование способа определения фенолов по цветным реакциям с применением цифровых технологий // Аналитика и контроль. Т. 16. № 4. 2012. С. 570 – 580.
4. Кудухова И.Г., Рудакова Л.В., Рудаков О.Б., Назаров В.М. Мультисенсорный микрофотографический способ определения воды в водно-спиртовых смесях // Вода. Химия и экология. № 12. 2011. С. 89 – 93.
5. Рудакова Л.В., Рудаков О.Б., Кудухова И.Г., Селеменев В.Ф. Цифровая регистрация эффектов набухания гранул полимеров как аналитический сигнал. Бутлеровские сообщения. Т. 24. № 2. 2011. С. 16 – 21.
6. Рудакова Л.В., Селеменев В.Ф., Рудаков О.Б., Кудухова И.Г., Никитина С.Ю. Влияние температуры на характер равновесного набухания полимерных гранул в воде и этаноле // Сорбционные и хроматографические процессы. Т. 13. № 5. 2013. С. 676 – 686.
7. Кудухова И.Г., Рудаков О.Б., Рудакова Л.В., Ферапонтов Н.Б. Кинетика набухания гранул из ионогенных и неионогенных полимерных материалов в водно-спиртовых растворах // Сорбционные и хроматографические процессы. Т. 10. Вып. 4. 2010. С. 583 – 594.

8. Рудакова Л.В., Кудухова И.Г., Рудаков О.Б., Никитина С.Ю. Анализ водно-спиртовых растворов способом микрофотографической регистрации эффектов набухания сорбционно-активных полимерных гранул // Производство спирта и ликероводочных изделий. № 2. 2012. С. 24 – 26.
9. Кудухова И.Г., Рудаков О.Б., Рудакова Л.В., Ферапонтов Н.Б. Новый способ контроля содержания воды в водно-спиртовых смесях, основанный на микрофотографическом измерении эффектов набухания полимерных гранул // Сорбционные и хроматографические процессы. Т. 10. Вып. 5. 2010. С. 759 – 761.
10. Рудаков Л.В., Кудухова И.Г., Рудакова О.Б., Пастухов В.А., Даванков А.В. Артефакты в кинетике набухания полимерных гранул в водно-спиртовых растворах и их интерпретация // Сорбционные и хроматографические процессы. Т. 11. № 6. 2011. С. 880 – 886.
11. Никитина С.Ю., Кудухова И.Г., Рудаков О.Б. Применение ионообменных смол в сорбционной очистке этанола от микропримесей // Сорбционные и хроматографические процессы. Т. 10. Вып. 5. 2010. С. 786 – 789.
12. Рудаков О.Б., Кудухова И.Г., Рудакова Л.В. Рефрактометрические свойства бинарных подвижных фаз для жидкостной хроматографии // Сорбционные и хроматографические процессы. Т. 11. Вып. 3. 2011. С. 357 – 366.
13. Кудухова И.Г., Рудакова Л.В., Рудаков О.Б. Аналитические возможности эффектов набухания полимерных сорбентов в водно-этанольных растворах биологически активных веществ. Мат. III Всеросс. симп. «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии». Краснодар, 2011. С. 56.
14. Никитина С.Ю., Кудухова И.Г., Рудаков О.Б. Сорбционные способы концентрирования микропримесей из пищевого спирта. Мат. III Всеросс. симп. «Разделение и концентрирование в аналитической химии и радиохимии», Краснодар, 2011. С. 71.
15. Рудакова Л.В., Кудухова И.Г. Применение в тест-контроле данных по набуханию ионогенных и неионогенных полимерных гранул в спиртовых растворах биологически активных веществ. Мат. XIII Межд. конф. «Физико-химические основы ионообменных и хроматографических процессов. Иониты-2011», Воронеж, 2011 г. С. 476 – 479.
16. Рудакова Л.В., Селеменев В.Ф., Кудухова И.Г., Рудаков О.Б. Цветометрический и спектрофотометрический анализ водных растворов аминокислот. Мат. Всеросс. конф. по аналитической спектроскопии, Краснодар, 2012, С. 263.
17. Головинский П.А., Рудаков О.Б., Рудакова Л.В., Кудухова И.Г. Распознавание фенолов по цветометрическим данным, представленным в виде лепестковых диаграмм. Мат. VI Межд. конф. «Физико-химические процессы в конденсированных средах и на межфазных границах» ФАГРАН 2012, Воронеж, 2012, С.310 – 311.
18. Никитина С.Ю., Никитин А.А., Селеменев В.Ф., Рудаков О.Б., Кудухова И.Г. Ионообменный фильтр для очистки этанола. Патент РФ на полезную модель № 106132 от 10.07.2011.

Работы 1-12 опубликованы в изданиях, соответствующих списку ВАК РФ.

Подписано в печать 18.11.2013

Формат 60x84/16. Бумага для множительных аппаратов.

Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ №508

Отпечатано: отдел оперативной полиграфии

Издательства учебной литературы и учебно-методических пособий

Воронежского государственного архитектурно-строительного университета

394006, г. Воронеж, ул. 20-летия Октября, 84