

СРЕДСТВА АВТОМАТИЗАЦИИ ПРОЦЕССА РАЗРАБОТКИ ОПТИМАЛЬНЫХ МЕТОДИК ДЛЯ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Барам Е.Г.,

научный руководитель канд. физ.-мат. наук Мурзин Ф.А.

Институт систем информатики СО РАН

Одно из важнейших мест в современной аналитической химии занимает высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) с многоканальным детектированием (например, с ультрафиолетовым спектрофотометрированием — УФ). Актуальной проблемой такого анализа является нахождение экспериментальных условий, способных обеспечить оптимальное разделение веществ.

Цель исследования — разработка новых алгоритмов, позволяющих на основе данных, полученных из обзорных хроматограмм образцов, прогнозировать оптимальные условия проведения хроматографического анализа, обеспечивающие требуемые достоверность, чувствительность и точность при минимальной продолжительности всей аналитической процедуры.

В основе построенной математической модели, связывающей объем удерживания того или иного вещества с задаваемыми условиями эксперимента, лежит следующее уравнение:

$$V_0 = \frac{1}{k'_0} \int_0^{V_0+V_R} 10^{n \cdot C(v)} dv \quad (1)$$

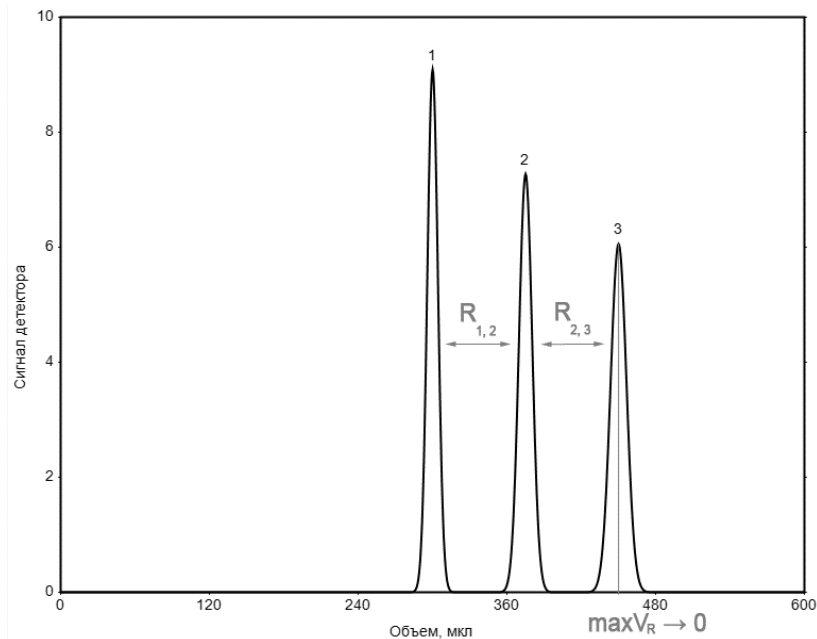
где k'_0 и n — параметры удерживания компонента смеси, V_0 — свободный объем хроматографической колонки, $C(v)$ — функция, описывающая форму градиента (в % растворителя Б), а V_R — искомый объем удерживания вещества.

Уравнение (1) также может быть использовано при решении обратной задачи, т.е. для нахождения констант k'_0 и n по результатам двух экспериментов с заранее известными функциями $C(v)$:

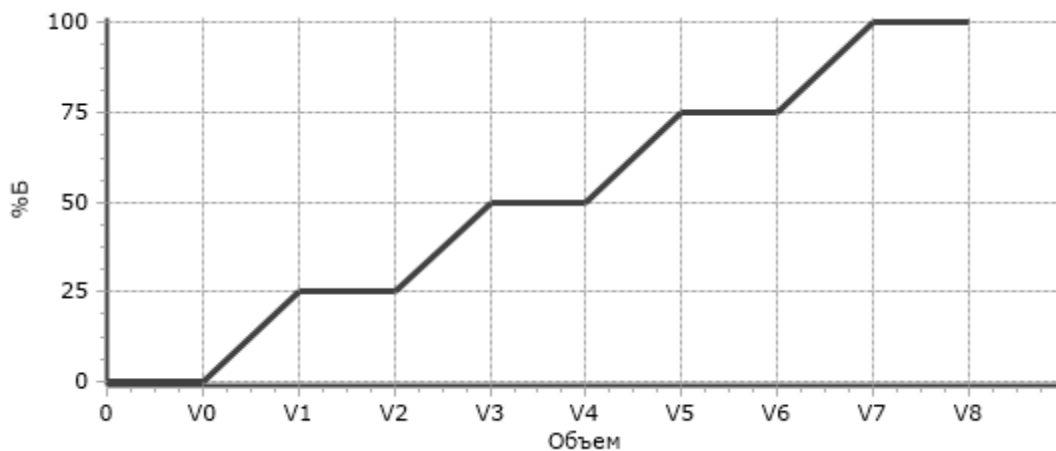
$$\begin{cases} V_0 = \frac{1}{k'_0} \int_0^{V_0+V_{R1}} 10^{n \cdot C_1(v)} dv \\ V_0 = \frac{1}{k'_0} \int_0^{V_0+V_{R2}} 10^{n \cdot C_2(v)} dv \end{cases} \quad (2)$$

где искомые константы обозначены как k'_0 и n , а $C_i(v)$ — функция градиента (условия проведения i -го эксперимента). Поиск решения системы выполняется с применением метода Ньютона с критерием остановки $\delta \leq 0,5$ мкл. Температурные константы находятся из расчета, что величина $\ln(k'_0)$ линейно зависит от обратной температуры эксперимента $1/T$. После получения констант k'_0 и n можно предсказать результаты эксперимента в любых заданных условиях, используя для этого уравнение (1).

Задача нахождения оптимальных условий для разделения веществ может быть сформулирована следующим образом: найти вид функции $C(v)$, при которой коэффициенты разделения всех заданных веществ будут не меньше R_{min} , а объем удерживания последнего вышедшего вещества $V_{R_{max}}$ будет минимальным:



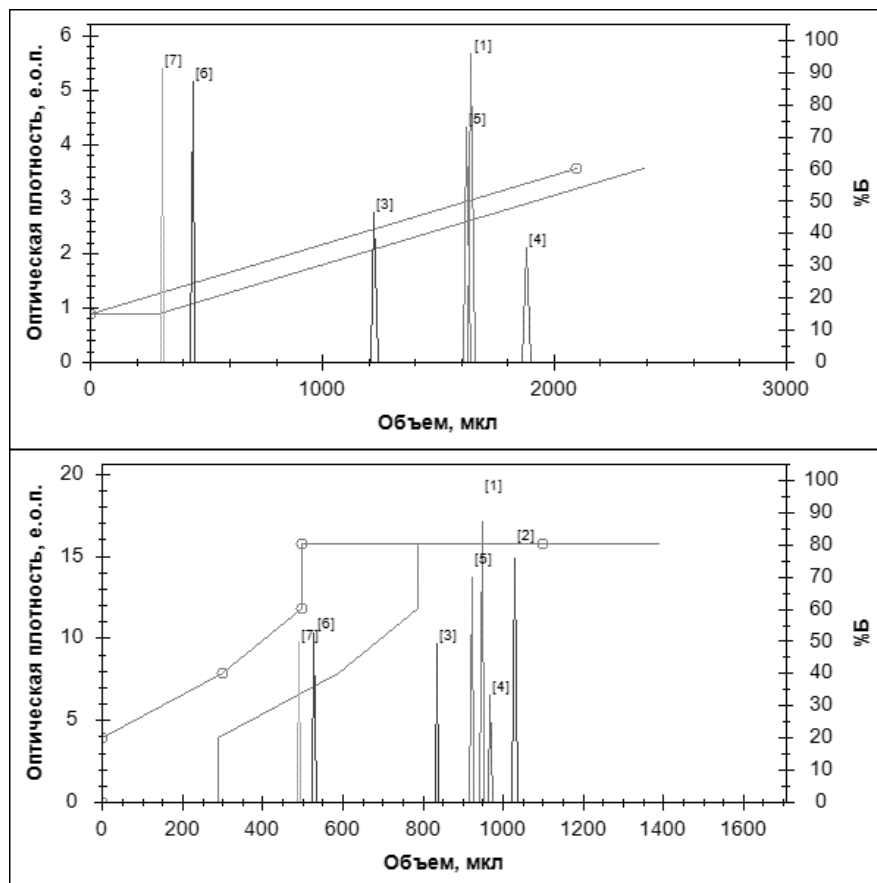
Одним из наиболее сложных этапов является выбор представления функции градиента $C(v)$. С учетом некоторых ограничений (будем считать функцию невозрастающей), представим ее в ступенчатом виде. Высота каждой ступени будет фиксирована с заданным шагом. Сама функция будет описываться как набор длин каждой ступени:



Пусть высота каждой ступени кратна 25%. Первая ступень имеет длину V_0 мкл, вторая ступень имеет длину V_1 мкл, и т.д. Таким образом функция градиента может быть записана в виде $\{V_1, V_2, \dots, V_n\}$.

Дальнейшее решение задачи оптимизации разделения сводится к нахождению правильного набора $\{V_1, V_2, \dots, V_n\}$, описывающего искомую форму градиента. С учетом того, что размерность пространства поиска обычно лежит в интервале от 3 до 25, а целевая функция имеет множество локальных экстремумов, затрудняющих нахождение глобального минимума, классические методы, такие как метод градиентного спуска или симплекс-метод, в данном случае не приносят удовлетворительных результатов. Наиболее перспективными здесь являются стохастические методы: метод Монте-Карло, метод роя частиц или эволюционные методы.

Основным результатом работы стали набор алгоритмов и программная система, позволяющая находить оптимальные условия хроматографии для разделения интересующих исследователя веществ. На данном этапе разработанная система является частью компьютерного тренажера «Жидкостный хроматограф», имеющего гриф Учебно-методического объединения по классическому университетскому образованию «Допущено в качестве учебного пособия для студентов вузов, обучающихся по направлению подготовки ВПО 020100-химия». На рисунках ниже представлен результат работы алгоритма:



Вверху: пики 1 и 5 не разделены ($R = 0,616$), наибольший объем удерживания — 1872 мкл. *Внизу:* результат автоматической оптимизации методом Монте-Карло. Минимальное значение R составляет 1,812 (для пиков 1 и 4), наибольший объем удерживания — 1031 мкл. Время анализа сократилось в 1,8 раза.

Поиск оптимальных условий эксперимента может проводиться как в ручном, так и в автоматическом режиме. Работа в ручном режиме позволяет исследователю изменять форму градиента и температуру, мгновенно получая предсказанный результат эксперимента — времена удерживания заданных веществ и коэффициенты их разделения. Режим автоматической оптимизации позволяет найти наилучшие параметры эксперимента с коэффициентом разделения, превышающем заданный. При этом пользователь может выбрать желаемый размер ступеней градиента и число потоков для параллельной обработки.

Дальнейшие исследования предполагается вести по двум направлениям. Первое из них заключается в уточнении математической модели процесса хроматографии, которая будет учитывать также влияние скорости потока на ширину пика. Второе направление связано с поиском более оптимальных алгоритмов минимизации, из

которых наиболее перспективными представляются методы из семейства генетических алгоритмов.