

*A munkaterv ütemezése, várható eredmények:*

**2004:** Szimulációs vizsgálatok a több-utas kalibrációs módszerek vizsgálatához, a meglévő algoritmusok (TLD, Tucker3, PARAFAC, PARATUCK stb.) alapos megismerése, ellenőrzése, továbbfejlesztése, ill. új algoritmusok fejlesztése. Eredmények bemutatása hazai és nemzetközi konferenciákon.

**2005:** EES, LC-FTIR Raman és NIR/NIT spektroszkópiai mérések tervezése. Modellrendszerek megalkotása és lemérése. Az analitikai teljesítményjellemzők általánosítása, számítása. Az eredmények előkészítése publikációra, majd publikáció.

**2006:** Élelmiszer- és környezettudományi mérések elvégzése, kiértékelése, az eredmények publikálása.

A megvalósult eredményeinket alább részleteiben mutatom be. Összefoglalásképpen megemlítem, hogy a projekttel kapcsolatos megjelent/elfogadott tudományos közlemények (SCI közlemények száma 6; angol nyelvű könyvfejezet 1) kumulatív hatástényezője (IF) 13,854. A projekttel kapcsolatos publikációkra eddig 10 független hivatkozást sikerült összegyűjteni, az idéző cikkek göngyöltett hatástényezője 22,362. Az egyes fejezetek *Kapcsolódó publikációk* részében az említett tudományometriai mutatókat külön feltüntettem.

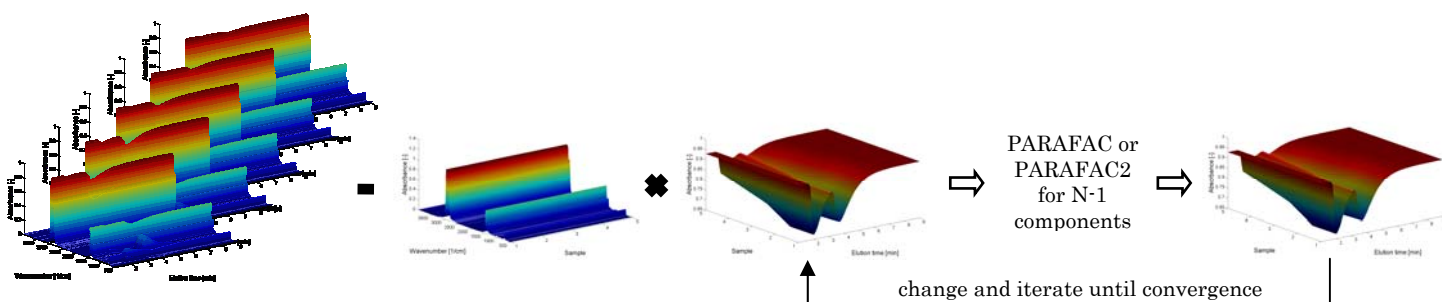
**1) HPLC–FT-IR mérések kvalitatív és kvantitatív kiértékelése (PARAFAC, OSSS-IU-PARAFAC, SMCR)**

A kutatásaink célja jelen esetben az volt, hogy HPLC–FT-IR mérések során az átfolyós folyadékcellával megvalósított IR detektálás előnyeit (gyorsaság, aránylag egyszerű kivitelezés, sokféle eluens alkalmazhatósága) kihasználva a fizikai oldószereliminációt és annak hátrányos tulajdonságait (csak illékony eluens alkalmazható, az elpárologtatás során meghatározandó komponens is távozhat, bonyolult kivitelezés) kemometriai módszerre cseréljük és egy megfelelő algoritmus segítségével vonjuk ki az eluens hatását.

Ehhez megvizsgáltuk a PARAFAC (PARAllel FACtor analysis, párhuzamos faktorelemzés), PARAFAC2 és az SMCR (Self-Modeling Curve Resolution, görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés) kemometriai módszereket az ALDRICH elektronikus adatbázisában található n-hexán, 1-klórhexán, 1,3-dioxolán és 2-metoxi-1,3-dioxolán spektrumok (referenciaspektrumok) felhasználásával.

A PARAFAC módszer nem alkalmazható, mivel nem teljesül az alkalmazásának egyik feltétele, nevezetesen, hogy a profiloknak mintáról mintára meg kell egyezniük, mivel az eluens elúciós profilja természetesen más és más lesz a különböző összetételű minták esetén. A PARAFAC2 módszerrel a spektrumok kinyerése lehetséges volt legalább 95%-os átfedéssel, de a koncentrációk és az elúciós profilok meghatározása nem volt kielégítő.

Kifejlesztettünk egy új iterációs eljárást, az OSSS-IU-PARAFAC-ot (Objective Subtraction of Solvent Spectrum with Iterative Use of PARAFAC), amellyel mind a spektrumok, mind az elúciós profilok és a koncentrációk is 100%-os egyezéssel kinyerhetők voltak.



Sajnos kiderült, hogy ez a jó egyezés, ill. magának az algoritmusnak a működése a használt adatmodell speciális voltának köszönhető, nevezetesen a legegyszerűbb elkülönülő háromszög alakú elúciós profiloknak. Ha már zajt kevertünk hozzá, vagy más a valósághoz közelebbi elúciós profil alakot választottunk, akkor az eljárás már nem konvergált. Zajmentes, de a valóságot jobban közelítő elúciós profilok alkalmazása esetén a PARAFAC2 módszert kellett iteratíván alkalmazni a kielégítő kvalitatív és kvantitatív eredmények eléréséhez.

A mért adatoknak nemcsak a realiztikus kromatográfiás csúcsai, hanem az eluens-eluátum kölcsönhatásából származó spektrális módosulásai is hozzájárultak ahhoz, hogy a szimulált adatsorokra megalkotott algoritmusunk változtatás nélküli alkalmazása eredménytelen lett. A valós adatsoron több elő és utó adatfeldolgozó eljárásokat kellett alkalmaznunk. Összehasonlítva a szimulált adathalmazban lévő eluens spektrumok hányadát ( $\approx 20\%$ ) a mért adathalmazban lévővel ( $\approx 70\%$ ), valószínűsíthető, hogy a kemometriai felbontásra szánt kiindulási adattömb által reprezentált eluens spektrumhányad is befolyásolja a számítás végeredményét. Számításaink további szakaszában ezért sort kerítettünk a mért adattömb értelemszerű megcsonkítására, vagyis kihagytuk azokat az időszakaszokat a hozzájuk tartozó spektrummal együtt, amelyekhez csak eluens spektrum rendelhető (konkrétan: az első kromatográfiás csúcs előtti és az utolsó kromatográfiás csúcs utáni spektrumsorozatokat). A megmaradt adathalmaz zajának csökkentése érdekében - a spektrumok hullámszámfüggő zajának elemzése után - csak a legkevésbé zajos és egyben az azonosítási szempontból legértékesebb tartományt, az  $1800\text{-}650\text{ cm}^{-1}$  közötti részeket használtuk fel; illetve e tartományon belül a spektrumok 1-nél nagyobb abszorbanciájú, Lambert-Beer törvényt nem követő részeit (vagyis az  $1490\text{-}1425\text{ cm}^{-1}$ ,  $1392\text{-}1365\text{ cm}^{-1}$  és  $739\text{-}714\text{ cm}^{-1}$  tartományokat, ahol egyébként az eluens erős elnyelési sávjai találhatóak) kihagytuk. A redukált adattömbbel végrehajtott kétlépéses OSSS-IU-PARAFAC2 eljárás az elúciós és koncentrációprofilokat már jól visszaadta, de a kívánt spektrumokat csak egy újabb szubjektív elimináció végrehajtása után kaptuk meg. Bizonyos, hogy az általunk kifejlesztett eljárás nagymértékben függ a kezdőértékként megadott eluens elúciós profiljától, így az SMCR módszerek vizsgálatába kezdtünk.

#### *Kapcsolódó publikációk:*

K. István, **R. Rajkó**, G. Keresztury (2006): Towards the solution of the eluent elimination problem in HPLC/IR measurements by chemometric methods. *Journal of Chromatography A*, 1104, 154-163 {Imp.f.: 3.096} {Hiv. 1}

**Rajkó Róbert** (2004): Spektrális adattömbök komponens-profiljainak kinyerése. *Műszaki Kémiai Napok'04*, Veszprém, 2004. április 20-22. pp. 322-325.

István Krisztina (2004): A Raman és IR spektroszkópia válogatott alkalmazásai a kromatográfiában. PhD disszertáció, SZTE Szeged.

---

**R. Rajkó**, K. István, G. Keresztury (2004): Towards the solution of the solvent/eluent problem in HPLC-IR (FTC) determination by chemometric methods. *Symposium on Computer Applications and Chemometrics in Analytical Chemistry SCAC2004*, Lake Balaton (Balatonfüred), Hungary, 31 August - 3 September, 2004.

**Rajkó Róbert**, István Krisztina, Keresztury Gábor (2004): HPLC/FT-IR mérések kiértékelési problémái és kemometriai szemléletű megoldásuk. *Vegyészkonferencia 2004*, 47. Magyar Spektrokémiai Vándorgyűlés, Bioanalitika 2004 Szimpózium összehívott konferencia és továbbképzés, Balatonföldvár, 2004. június 30-július 2.

**R. Rajkó**, K. István, G. Keresztury (2004): Towards the solution of the solvent/eluent problem in HPLC/IR (FTC) determination by chemometric methods. *VI. Nemzetközi Élelmiszertudományi Konferencia*, SZTE SZÉF Szeged, 2004. május 20-21.

**Rajkó Róbert** (2004): Spektrális adattömbök komponens-profiljainak kinyerése. *Műszaki Kémiai Napok'04*, Veszprém, 2004. április 20-22.

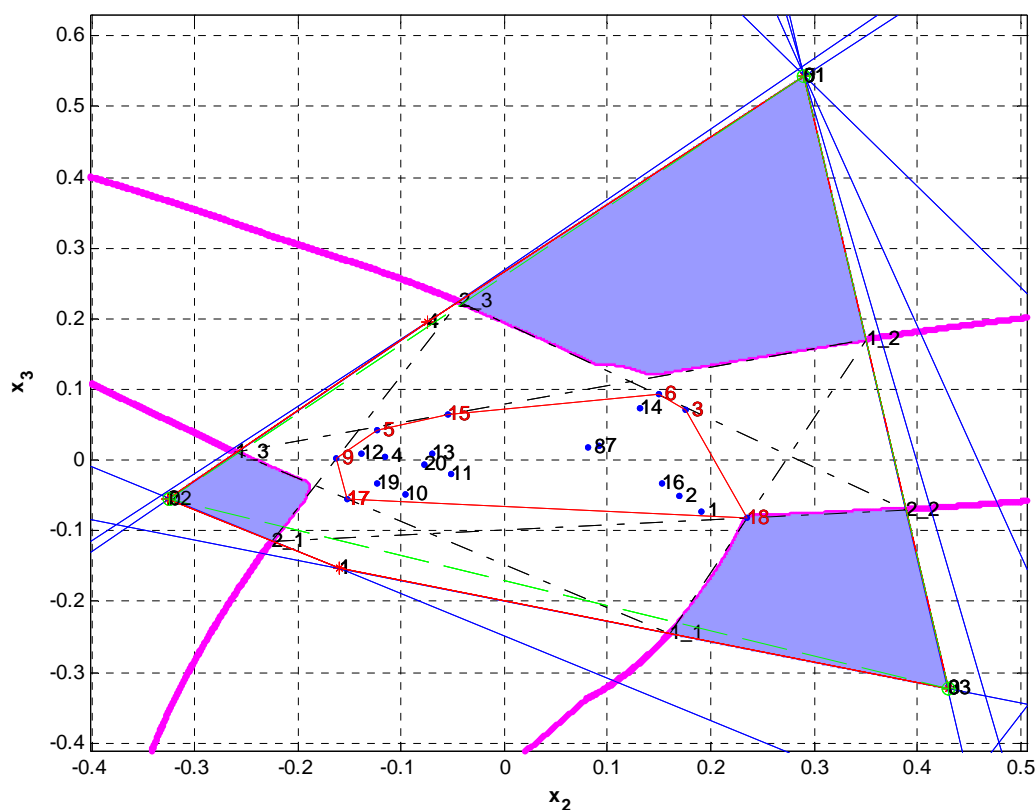
**Rajkó Róbert**, István Krisztina, Keresztury Gábor (2004): A HPLC/FT-IR csatolt rendszerrel kapott mérési adatok kemometriai kiértékeléséről. *MTA Kémiai Kutatóközpont Kémiai Intézet*, Budapest, 2004. február 26.

## **2) Görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyerés (self modeling curve resolution, SMCR) módszer implementálása, fejlesztése**

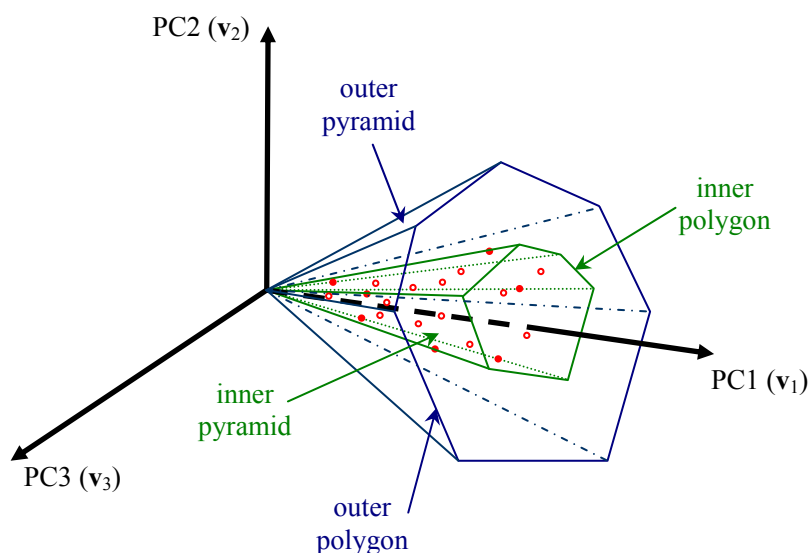
A kemometriai szakirodalom egyik kedves témája a görbeillesztés nélküli komponensprofil-kinyeréshez (Self-Modeling Curve Resolution (SMCR)) szükséges módszerek vizsgálata és fejlesztése. 1970-ben Lawton és Sylvestre vezette be a módszert kétkomponensű rendszerek felbontására (erre figyelmet Felinger Attila hívta fel az *ACE-CC2003* konferencián). A módszer annyiban különbözik a paraméterillesztést felhasználó módszerektől, hogy itt nem kell a csúcsalak leírására egy konkrét függvényt felhasználni, hanem egyetlen elv (a Bogouert-Lambert-Beer törvény vagy annak analogonja) alkalmazásával ún. bilineáris adatmátrixot kapunk és ezt az SVD (singular value decomposition) vagy PCA (principal component analysis) segítségével ortogonális összetevőkre (főkomponensekre) bonthatjuk. Ezeknek a főkomponenseknek a segítségével határoztuk meg analitikus úton 3 komponensű rendszerekre a megoldástartományokat. Ehhez még be kellett bizonyítanunk, hogy a komponensek keverékéből álló minták transzformált pontja a tiszta komponensek profiljainak transzformált pontjai által meghatározott szimplexben helyezkednek el. Ekkor alkalmazhatjuk a Borgen és munkatársai által bevezetett szimplexforgatás algoritmust. Sajnos a Borgen és munkatársai által közölt cikkek alapján sokáig nem tudták rekonstruálni az algoritmust, ezért is kezdtek el a közelítő eljárások fejlesztését (MCR-ALS multivariate curve resolution – alternating least squares). Mi ún. számítógépes geometriai módszereket alkalmaztunk a lineáris programozás helyett, így egy igen gyors Matlab implementációt sikerült készítenünk. Fontos megemlíteni, hogy eredményünk nemzetközileg is nagy elismerést aratott pl. a Gordon Research Conference 2005 konferencián, ahol a témavezető Carl Storm Interantional Diversity Fellowship Program támogatással vett részt.

A további részletezés helyett egy ilyen „Borgen Plot”-nak nevezett ábrát közlünk, amely a komponensek absztrakt terében a kevert profiloknak megfelelő pontokat (mérési pontokat), a piros szakaszokkal jelölt külső és belső poligonokat (amelyeket a koncentrációk és abszorbanciák nemnegativitásának előírásával kaptunk) és a tiszta komponensek profiljainak megfelelő pontokat biztosan tartalmazó tartományokat (világoskékkel árnyékolt területek) mutatja be.

Az ábrán jól látható (pl. a felső megoldási tartomány esetében), hogy a határoló vonalak görbék is lehetnek, ez megcáfolja azt a hiedelmet, hogy általános esetben elegendő csak az egyenes vonalakkal határolt poligonok megkeresése.



A kutatások folytatásaként, kapcsolódva az időközben megkért és megkapott alkotói év (sabbatical year) programjaként vállalt Borgen módszer általánosításának feladatához, az SMCR módszerekhez kapcsolható természetes dualitást igazoltam.



Az előző ábrán három komponens esetében láthatjuk a külső és belső konvex csúcsokat (outer and inner pyramid), ill. a normalás eredményeképpen kapott sík metszeteként előálló külső és belső poligonokat. Legújabb cikkemben sikerült általánosan igazolnom, hogy ha a koncentrá-

ció és spektrális profilokra csak a nemnegativitás feltételezéssel élünk, akkor a V-térben lévő pontok számával fog megegyezni az U-térben lévő hipersíkok száma és fordítva:

$$\begin{array}{l}
 \text{V-space:} \quad \mathbf{X}_{I \times N} \text{ points} \quad \mathbf{Y}_{J \times N} \mathbf{D}^{-1} \mathbf{z} = \mathbf{V}_{J \times N} \mathbf{z} \geq \mathbf{0}_{J \times 1} \text{ hyperplanes} \\
 \text{U-space:} \quad \mathbf{Y}_{J \times N} \text{ points} \quad \mathbf{X}_{I \times N} \mathbf{D}^{-1} \mathbf{z} = \mathbf{U}_{I \times N} \mathbf{z} \geq \mathbf{0}_{I \times 1} \text{ hyperplanes}
 \end{array}$$

Sőt a konvex csúcsok definícióját értelmezve azt a szigorúbb megállapítást tehetjük, hogy a V-térben lévő külső konvex csúcsok élei megfelelnek az U-térben lévő belső konvex csúcsok éleinek és fordítva. Mivel a belső konvex csúcsok éleihez a megfelelő térbe transzformált profilok mint pontok rendelhetők, így az SMCR feladat redukálható a belső poligonok meghatározására és így az esetlegesen időigényes és bonyolult számítógépes geometriai módszerek mellőzhetők és/vagy egyszerűbbre cserélhetők.

Most már „csak” idő kérdése, hogy a négy ill. több komponensű rendszerre vonatkozó általánosításhoz a további ötleteket elvi alapon igazoljam, majd a kidolgozott algoritmust implementáljam és megfelelő alkalmazást találjak.

*Kapcsolódó publikációk:*

**R. Rajkó:** Natural duality in minimal constrained self modeling curve resolution. *Journal of Chemometrics*, Early View 2006 {Imp.f.: 1.875} <http://dx.doi.org/10.1002/cem.999>

**R. Rajkó, K. István (2005):** Analytical solution for determining feasible regions of Self-Modeling Curve Resolution (SMCR) method based on computational geometry. *Journal of Chemometrics*, 19, 448-463 {Imp.f.: 1.875} {Hiv. 3}

**R. Rajkó (2005):** Generalized Inverses (Theory and Applications. Second edition) by A. Ben-Israel and T.N.E. Neville (deceased). Book review. *Acta Scientiarum Mathematicarum (Szeged)*, 71, 435-438. {Imp.f.: N.A.}

**R. Rajkó (2006):** Chemometrics: past, present and future of my research. *Seminar Lecture*, Department of Chemistry, National University of Ireland-Galway, Galway, Ireland, February 1, 2006.

**Rajkó Róbert (2005):** A kemometria kulcskérdése: Görbeillesztés nélküli görbefeletbontás lehetőségei és módszerei. *MTA Automatikus Elemzés és Kemometriai Munkabizottság ülése*, Budapest, 2005. szeptember 29.

**R. Rajkó, K. István, G. Keresztury (2005):** Another look at the Self-Modeling Curve Resolution (SMCR). *Conferentia Chemometrica CC2005*, Hajdúszoboszló, Hungary, August 28-31, 2005.

**R. Rajkó (2005):** Self-modeling curve resolution, Revisited. *Conferentia Chemometrica CC2005*, Hajdúszoboszló, Hungary, August 28-31, 2005.

**R. Rajkó, K. István, G. Keresztury (2005):** Another look at the Self-Modeling Curve Resolution (SMCR). *Gordon Research Conferences (GRC) Statistics in Chemistry & Chemical Engineering. Mount Holyoke College South Hadley, MA (USA)*, July 17-22, 2005.

**Rajkó Róbert (2005):** A Borgen plot 20 éves csipkerózsika álma, azaz a görbeillesztés nélküli profilkinyerés analitikus megoldása 3 komponensű rendszerekre. *A SZAB Kemometria és Molekulamodellzés munkabizottság és az MKE QSAR és Modellzési Szakcsoport által közösen rendezett tudományos ülés: KeMoMo-QSAR 4. miniszimpózium*, Szeged, 2005. április 7-8.

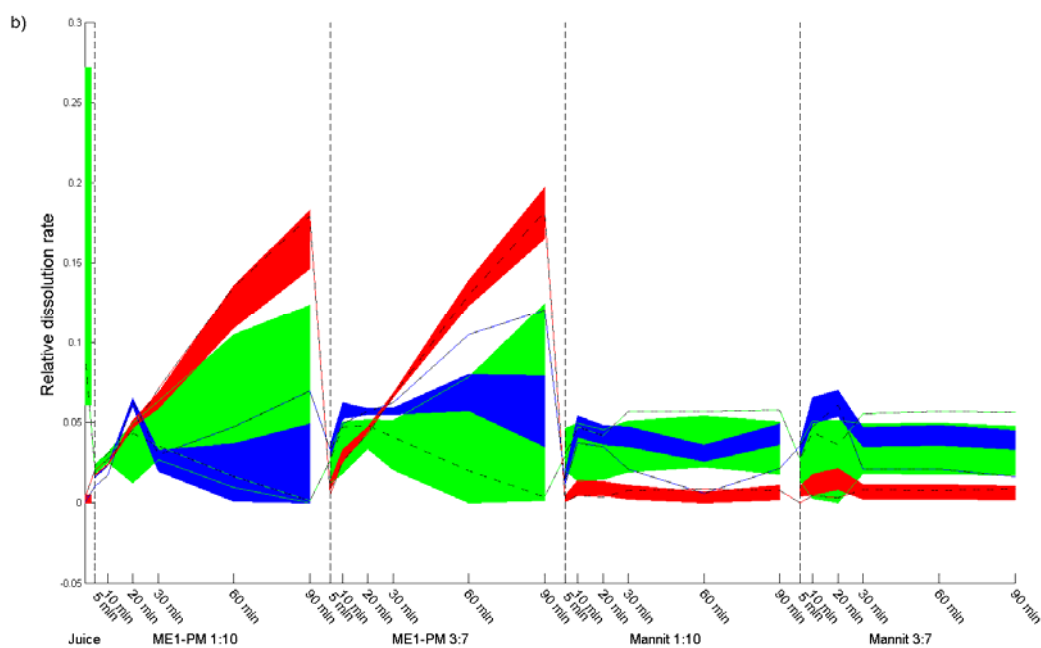
**Rajkó Róbert** (2004): Görbeillesztés nélküli profilkinyerés kemometriai módszerei. *Magyar Tudomány Napja Szegeden*, MTA Szegedi Akadémiai Bizottság, Szeged, 2004. november 4.

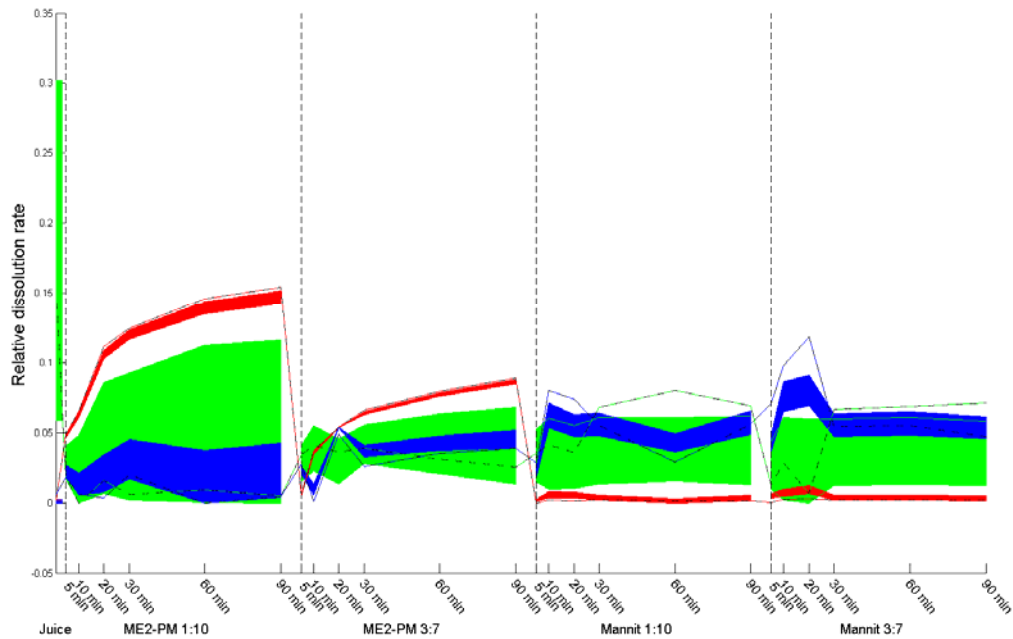
**R. Rajkó, K. István, G. Keresztury** (2004): Another look at the Self-Modeling Curve Resolution (SMCR) of spectral data. *9th International Conference on Chemometrics in Analytical Chemistry CAC2004*, Lisbon, Portugal, 20-23 September, 2004.

**R. Rajkó** (2004): On some experiences on Self-Modeling Curve Resolution (SMCR) methods. *Symposium on Computer Applications and Chemometrics in Analytical Chemistry SCAC2004*, Lake Balaton (Balatonfüred), Hungary, 31 August - 3 September, 2004.

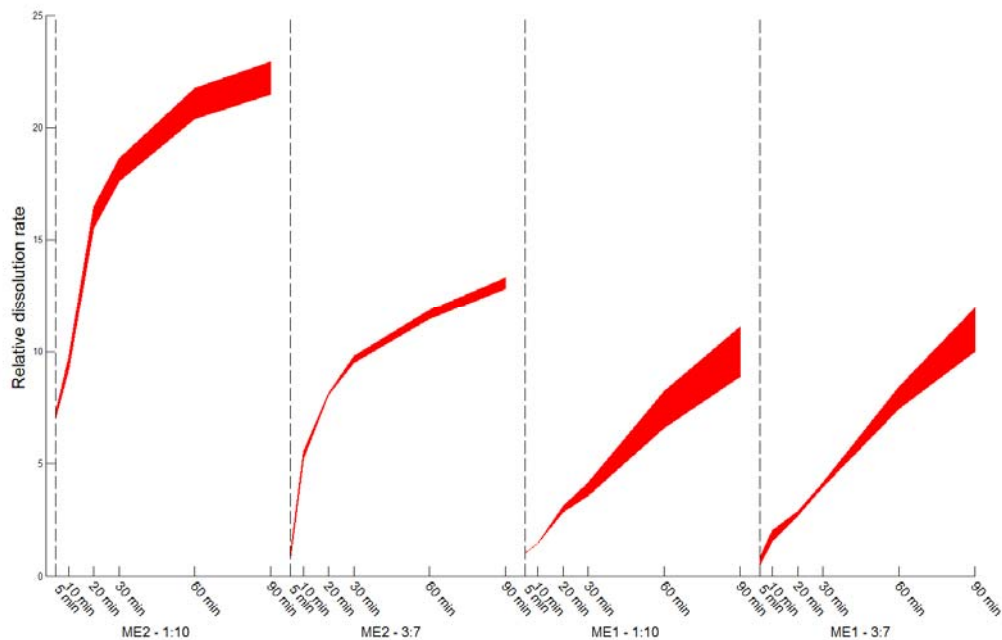
### 3) *Multilineáris módszerek alkalmazhatóságának vizsgálata a meloxikám-mannit binér rendszer kioldódási tulajdonságai kapcsán*

Kioldódási vizsgálatok többváltozós kemometriai módszerekkel történő kiértékelése jelent meg az Analytical Chemistry-ben 2006-ban. Úgy találtuk, hogy az abban közölt kemometriai eljárások nem alkalmazhatók az általunk vizsgált meloxikám-mannit fizikai keverék rendszer kioldódási eredményeinek értékelésére. Többek között azért nem, mert az eltérő részecskeméretű meloxikámnak eltérő kioldódási görbét mértünk (itt arra kell figyelni, hogy az eltérő méretű meloxikám UV-Vis spektruma azonos ugyan, de a kioldódási görbék eltérőek), ezért pl. a PARAFAC nem alkalmazható (a profil nem azonos az összes mintára). Sajnos a PARAFAC2 alkalmazása sem adott kielégítő eredményeket. Ezért az adatsort kettébontottuk a kétféle részecskeméretnek megfelelően és az általunk kifejlesztett (és fentebb részletezett) SMCR módszert megvalósító Matlab programot használtuk. Az így nyert eredményeket az alábbi ábrákon mutatjuk be:





A fenti ábrákon jól látható, hogy a különböző összetételű fizikai keverékek (physical mixture, PM) esetében a mannit kioldódási profiljai (kékkel jelölt sávok) is változnak az összetétel függvényében. Ez egy további indok ahhoz, hogy miért nem működött a PARAFAC és a PARAFAC2 sem. Az ábráról úgy tűnik, hogy az ME1-el jelölt részecskeméretű meloxikám kioldódási tulajdonsága jobb, mint az ME2 mintáé, de ez csak azért van így, mert a kioldódási profilok normáltak egységnyi területre. Ahhoz hogy összehasonlíthatóvá váljanak a kioldódási profilok, a spektrumokat kell egységnyi területre normálni és az ezekhez tartozó kioldódási profilokat tanulmányozni:



Most már jól látható, hogy az ME2 jelzéssel ellátott részecskeméretű meloxikám kioldódása kétszer jobb, mint a többi mintáé.

A részletes eredményeket bemutató közlemény véglegesnek szánt kézírata jelenleg a társszerzőknél van utolsó ellenőrzés végett, várhatóan egy-két héten belül el tudjuk küldeni az Analytical Chemistry-be publikálás céljából.

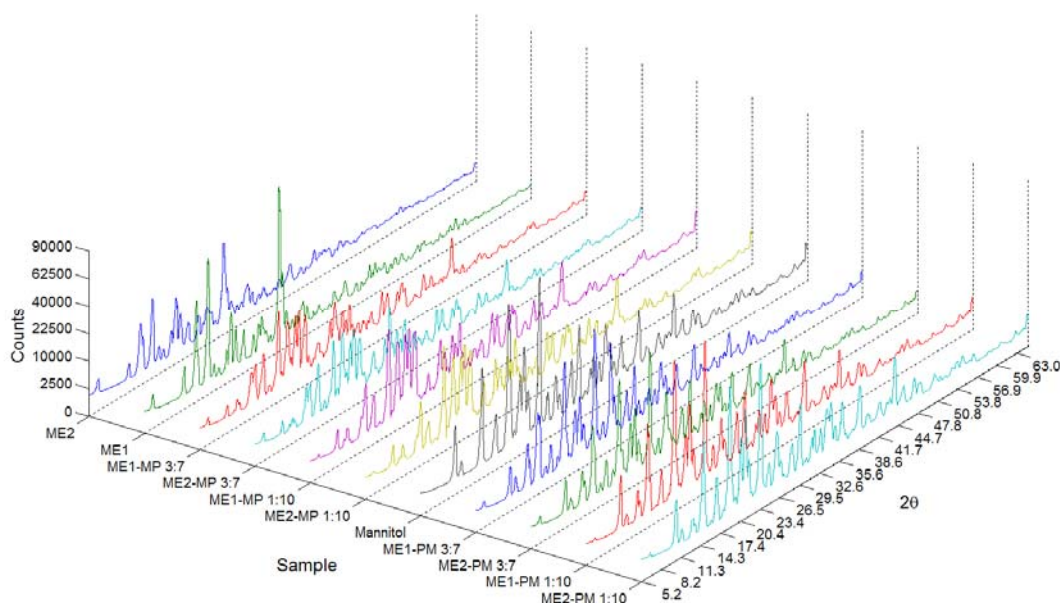


*Kapcsolódó publikációk:*

**Róbert Rajkó**, Parya Reisi Nassab, Péter Kása Jr., Piroska Szabó-Révész: Applicabilities and pitfalls of multilinear chemometric methods used for evaluating dissolution testing data: A case study of meloxicam-mannitol binary systems. *In preparation to submit for publication in Analytical Chemistry* {Imp.f.: 5.635}

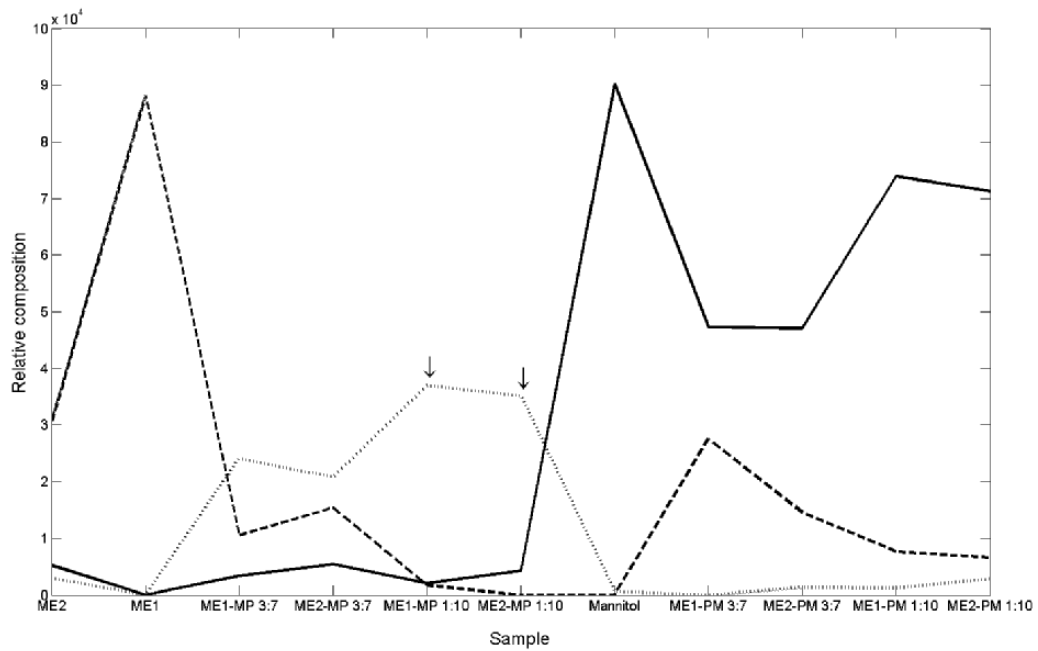
#### **4) Meloxicam kioldódási tulajdonságának javítása**

A meloxicamnak (ami egy ígéretes nem szteroid alapú gyulladáscsökkentő szer) nagyon rossz a vízoldhatósága. Nagyon fontos annak vizsgálata, hogyan lehet minél jobban oldódó formát kialakítani belőle. Első lépésként ezért vizsgáltuk a meloxicam és a mannitol mint hordozó anyag fizikai és olvadék keverékének kioldódási viselkedését. A kemometriai feladat ennél a problémánál az volt, hogy a röntgendiffrakciós mérések alapján értelmezni tudjuk-e az olvadékforma legelőnyösebb kioldódási viselkedését. Az alábbi ábrán az XRD adatokat láthatjuk:

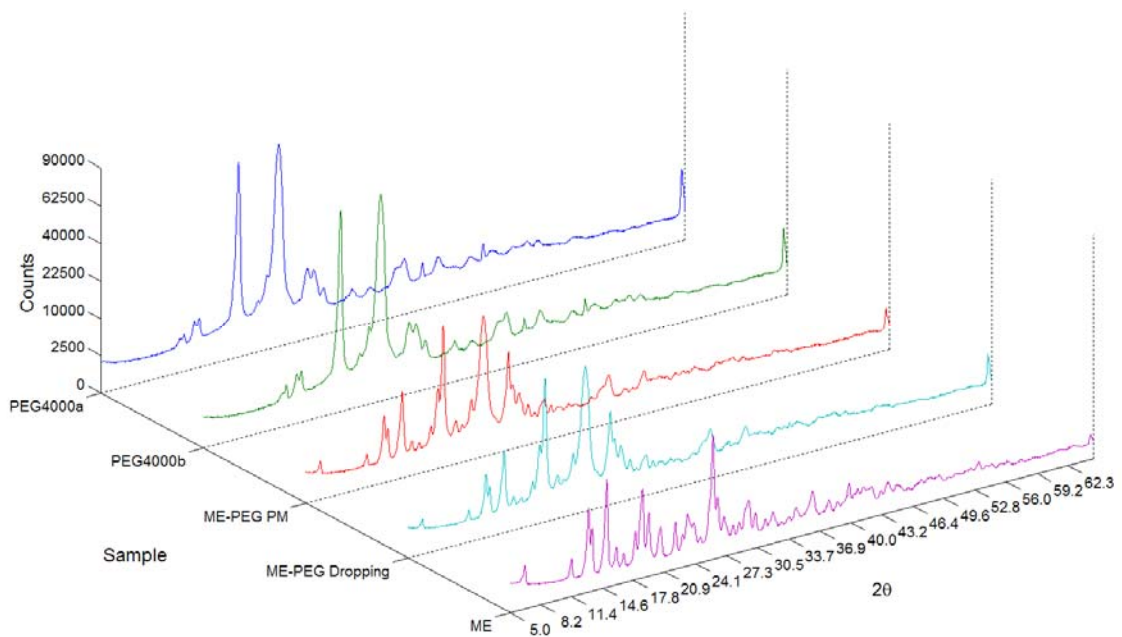


MCR-ALS (multivariate curve resolution – alternating least squares) módszert alkalmaztunk (legjobb tudomásunk szerint elsőként XRD adatokra) és az eredményekből arra következtettünk, hogy az olvadékban egy új forma alakult ki, ami 1:10 arány mellett nagyobb mértékben van jelen, mint 3:7 arány esetén. Jól megfigyelhető, hogy a fizikai keverékekben ez a 3. komponens csak igen kis mértékben jelenik meg, ami a mérési bizonytalanságot, ill. zajt figyelembe véve elhanyagolható. Tehát kijelenthetjük, hogy egy új kristályforma alakult ki amit DSC mérésekkel is megerősítettünk.

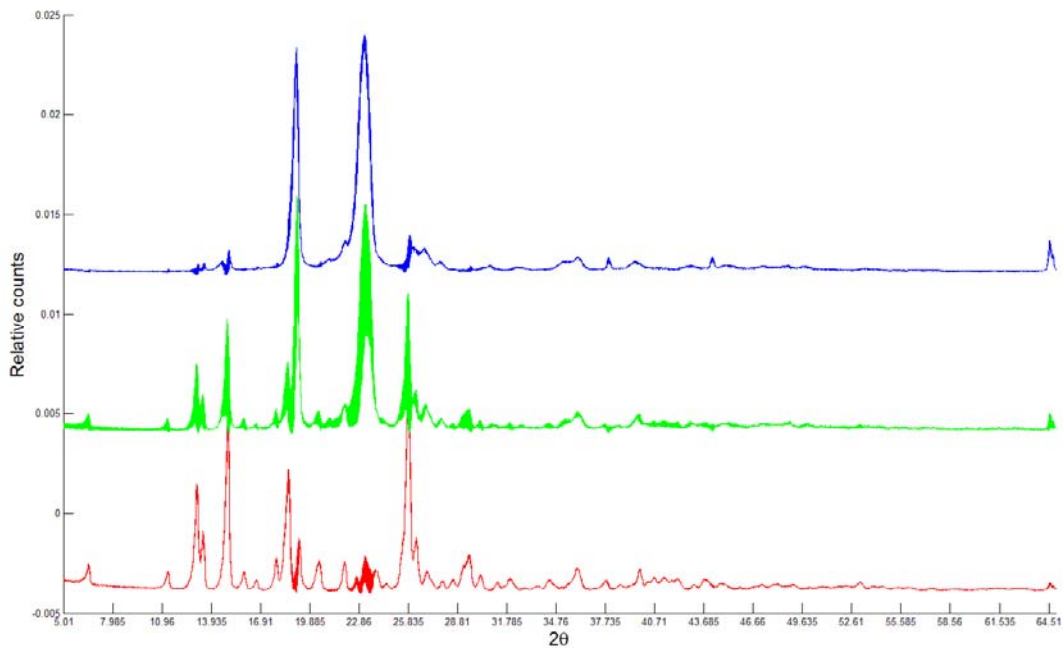




A következő lépésben egy új ömlesztő technikát, az úgy nevezett cseppentő módszert (dropping method) alkalmaztuk polietilén-glikol (PEG 4000) és meloxikám keverékének előállításához. Az így kapott rendszert fizikai keverékkel hasonlítottuk össze. Ismét XRD adatokra támaszkodtunk:

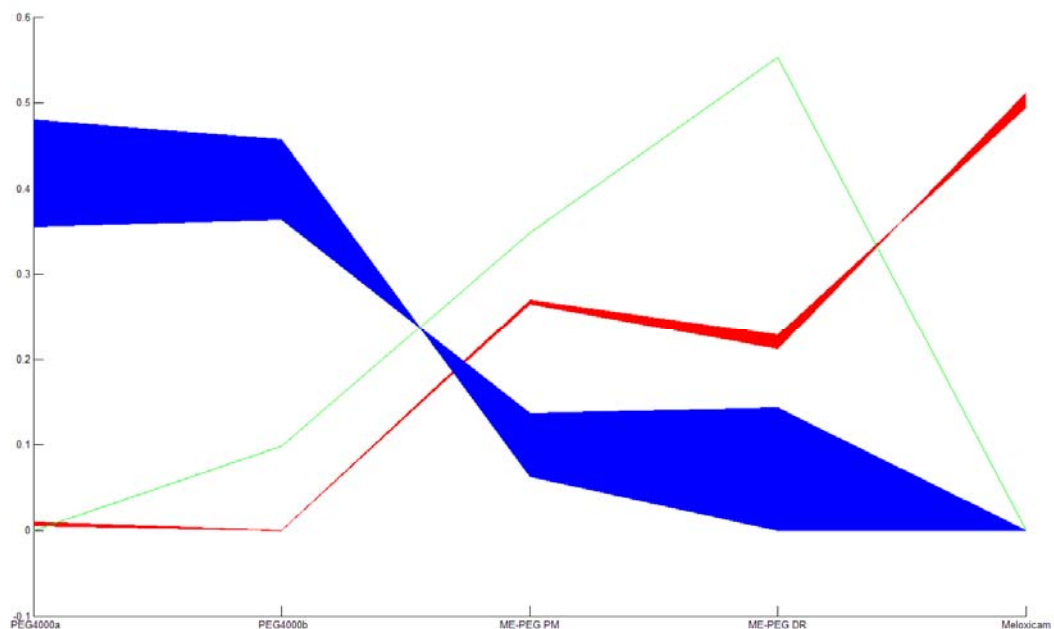


Most a már korábban bemutatott SMCR módszerünket alkalmaztuk az adatok értékelésére és a három talált komponens diffraktogramjára a következő ábrának megfelelő görbéket találtuk (kék a PEG 4000, piros a meloxikám, zöld az újonnan kialakult kristályalakulat jelölő színe):



Jól látható, hogy a PEG 4000 és a meloxicám spektruma mellett (ezek egyfajta összekeveredéseként) egy harmadik komponens is megjelent, amelynek spektrumát lineárisan nem lehet „kikeverni” az előző kettő spektrumából. Tehát az új kristályalakulat a PEG 4000 és a meloxicám kristálystruktúráját átformálva/felhasználva alakult ki.

Az összetélt jellemző görbéket mutatja az alábbi ábra (a színek az előzővel megegyeznek):



A PEG4000b jelű minta esetében is megjelent az új komponens, aminek magyarázata egyszerűen az, hogy ez a minta újrakristályosításon esett át, míg a PEG4000a minta az eredeti gyári termék volt. Látható, hogy a fizikai keverékben nagyobb mértékben, míg a cseppentő mód-

szerrel kapott mintában a legnagyobb mértékben található az új alakulat. A legjobb kioldódást a cseppentő módszerrel kapott termék mutatta.

#### *Kapcsolódó publikációk:*

Amir Bashiri-Shahroodi, **Róbert Rajkó**, Piroska Szabó-Révész: Preparation of solid dispersion by dropping method to improve dissolution rate of meloxicam as poorly water-soluble drug. *Submitted for publication in 2006 Drug Development and Industrial Pharmacy* {Imp.f.: 0.787}

Parya Reisi Nassab, **Róbert Rajkó**, Piroska Szabó-Révész (2006): Physicochemical characterization of meloxicam-mannitol binary systems. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **41**, 1191-1197. {Imp.f.: 1.889}

---

**R. Rajkó**, P.R. Nassab, P. Szabó-Révész (2006): Application of chemometric methods in pharmaceutical research. *3<sup>rd</sup> International Symposium on Computer Applications and Chemometrics in Analytical Chemistry SCAC2006*, Lake Balaton (Tihany), Hungary, July 1-7, 2006.

**Rajkó Róbert**, Parya Reisi Nassab, Szabóné Révész Piroska (2006): Kemometriai módszerek gyógyszer technológiai alkalmazása. *A SZAB Kemometria és Molekulamodellzés munkabizottság és az MKE QSAR és Modellzési Szakcsoport által közösen rendezett tudományos ülés: 5. KeMoMo-QSAR miniszimpózium*, Szeged, 2006. április 27-28.

**Rajkó Róbert** (2006): Kemometriai módszerek alkalmazása a gyógyszer-technológiában. *Előadóiülés*, EGIS Nyrt., Budapest, 2006. március 29.

P. Szabó-Révész, P.R. Nassab, **R. Rajkó** (2006): Dissolution properties of meloxicam-mannitol binary system. *5<sup>th</sup> World Meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology*, Geneva, Switzerland, March 27-30, 2006.

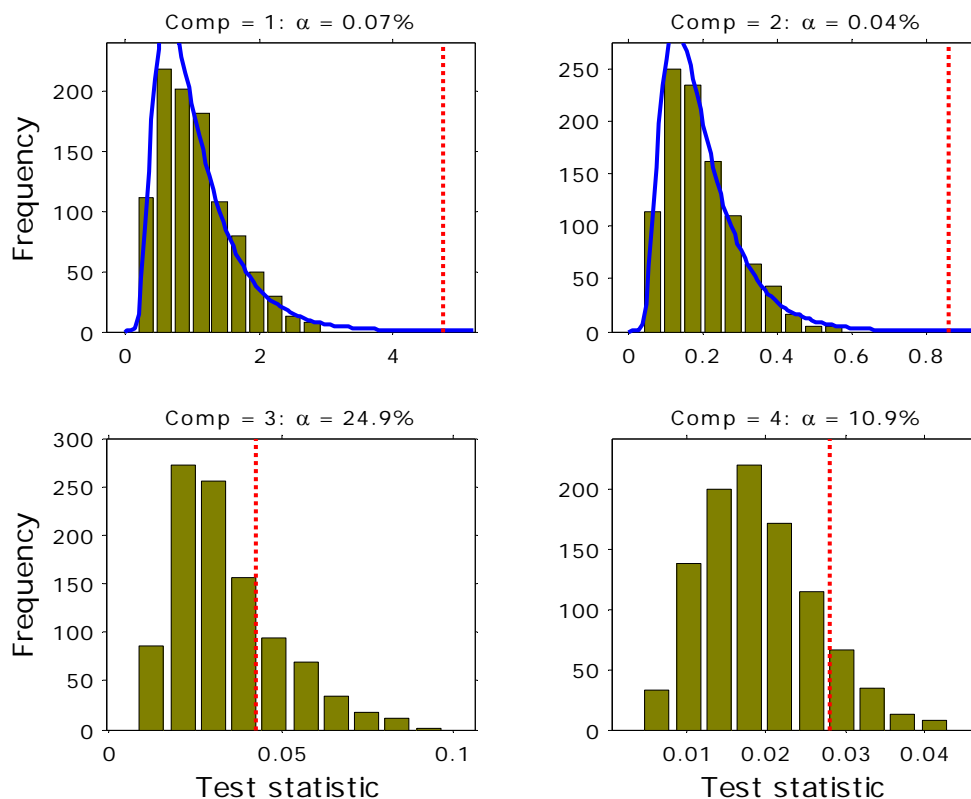
#### **5) Kalibrációról általában: MLR, PCR, PLS, PARAFAC**

Az analitikai mérések teljesítményjellemzőit vizsgáltam meg alaposan a többváltozós (első és másodrendű) kalibráció esetére. Vázoltam a fogalmak bevezetésének nehézségeit, a képlet-szerű megadás bonyolultságát, ill. bemutattam az eltérő véleményeket hangoztató iskolákat. Felhívtam a figyelmet, hogy nemcsak az adatstruktúra bonyolultsága emelhet akadályokat az analitikus elé, de a legegyszerűbb egyváltozós (nulladrendű) esetben is vannak még tisztázandó kérdések. A tárgyalt teljesítményjellemzők számítását az irodalomból vett adatsor felhasználásával, kalibráció és meghatározás szimulációjával részletesen bemutattam, valamint a nyomtatásban meg nem jelent alkalmazott Matlab programot egyéb eredményekkel elérhetővé tettem a Világhálón.

A különböző rendű kalibrációk összehasonlítása után mondhatjuk, hogy a nulladrendű kalibrációnál teljes szelektivitásra van szükség. A zavaró kölcsönhatás jelenléte nem mutatható ki, a kapott eredmény torzított lesz, ami katasztrofális mértékű is lehet. Az alkalmazott statisztika a legegyszerűbb és a legrészletesebben kidolgozott. Az elsőrendű kalibráció esetén nem szükséges teljesen szelektív szenzorok alkalmazása, a nettó analitikai jel definiálható és vele meghatározható az adott összetevő. Az interferencia jelezhető, de néhány egyszerűbb eset kivételével hatása nem küszöbölhető ki, az eredmény itt is torzított lesz. Az alkalmazott statisztika bonyolult, bár alapjában jól definiált. Másodrendű kalibrációnál a zavaróhatás kimutatható és megszüntethető, az eredmény torzítatlan lesz. Az alkalmazott statisztika meglehetősen bonyolult és még nem teljesen kidolgozott.

A többváltozós kemometriai módszerek egyik legelismertebb szakértőjével Klaas Faberrel közösen sikerült egy népszerűsítő közleményt megjelentetnünk a *Spectroscopy Europe*-ban. A

permutációs tesztet alkalmaztuk PLS modellépítés során a rejtett változók (latent variables, LVs) számának objektív meghatározásához. Mint köztudott a kereszt-érvényesítő (cross validation, CV) eljárások legegyszerűbbike, amikor egy mintát kihagyunk és erre predikciót végzünk a maradék segítségével, majd a kihagyást minden mintára elvégezzük, hajlamos a megfelelőnél több rejtett változót beválasztani, ezzel a zajhatást megnövelni. Sajnos a CV eljárások továbbfejlesztett változatai is tartalmaznak valamilyen szubjektív elemet, ezért volt szükség egy minél objektívebb módszer alkalmazására:



A témával részletesebben foglalkoztunk az *Analytica Chimica Acta*-ba beküldött tanulmányunkban.

A legegyszerűbb (egyváltozós lineáris) kalibrációs modell alkalmazásánál jelentkező problémákra egy készülő kéziratban hívom fel a figyelmet. A kézirat befejezéséhez egy bonyolult integrálási feladatot kell megoldani az általános konfidencia intervallum megadásához, amihez az elmúlt hetekben találtam megfelelő irodalmat. Így esély van arra, hogy néhány hónapon belül ezt a több éve függőben lévő problémakört is lezárhatom.

*Kapcsolódó publikációk:*

**Rajkó Róbert:** Uncertainty of the concentrations predicted by univariate linear calibration. Revisited. *in preparation*

N.M. Faber, **R. Rajkó:** How to avoid over-fitting in multivariate calibration – the conventional validation approach and an alternative. *Submitted for publication in 2006 Analytica Chimica Acta* {Imp.f.: 2.760}

N.M. Faber, **R. Rajkó** (2006): An evergreen problem in multivariate calibration. *Spectroscopy Europe*, 18(5), 24-28 {Imp.f.: N.A.}

**Rajkó Róbert** (2003): Analitikai mérések teljesítményjellemzőinek kritikai vizsgálata többváltozós kalibráció esetén. *Magyar Kémikusok Lapja*, 58(2), 54-58 {Imp.f.: N.A.}



**Rajkó Róbert**, Körtvélyesi Tamás, Görgényi Miklós (2005): GC állófázisok elméleti kémiai és kemometriai módszerekkel történő jellemzése. *Műszaki Kémiai Napok'05* Veszprém, 2005. április 26-28. pp. 251-253. {Imp.f.: N.A.}

---

T. Körtvélyesi, **R. Rajkó**, I. Pálinkó, M. Görgényi (2005): Theoretical Characterization of GC Stationary Phases on the Basis of Molecular Interactions between the Solution and the Solute. *Conferentia Chemometrica CC2005*, Hajdúszoboszló, Hungary, August 28-31, 2005.

**Rajkó Róbert**, Körtvélyesi Tamás, Görgényi Miklós (2005): GC állófázisok elméleti kémiai és kemometriai módszerekkel történő jellemzése. *Műszaki Kémiai Napok'05* Veszprém, 2005. április 26-28.

T. Körtvélyesi, K. Nagy, **R. Rajkó**, M. Molnár, Sz. Petőfi, I. Pálinkó, J. Molnár (2004): Importance of method for the generation of quantum chemical descriptor. *The 15th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships & Molecular Modelling EURO-QSAR2004*, Istanbul, Turkey, September 4-10, 2004.

T. Körtvélyesi, **R. Rajkó**, K. Héberger, M. Görgényi (2004): Theoretical study on the gas-chromatographic elution of compounds on columns with different polarity. *9th International Conference on Chemometrics in Analytical Chemistry CAC2004*, Lisbon, Portugal, 20-23 September, 2004.

**R. Rajkó**, T. Körtvélyesi, K. Héberger, M. Görgényi (2004): Theoretical study on the gas-chromatographic elution of compounds on columns with different polarity. *Symposium on Computer Applications and Chemometrics in Analytical Chemistry SCAC2004*, Lake Balaton (Balatonfüred), Hungary, 31 August - 3 September, 2004.

**Rajkó Róbert**, Körtvélyesi Tamás, Görgényi Miklós (2004): Gázkromatográfiás kolonnák polaritásának vizsgálata változó-szelekcióval kombinált PLS-sel. *A SZAB Kemometria és Molekulamodellzés munkabizottság és az MKE QSAR és Modellzési Szakcsoport által közösen rendezett tudományos ülés*, Szeged, 2004. március 25-26.

## **7) PCA, PCR, PLS alkalmazása osztályozásra, modellezésre: Városi ózon koncentráció változása**

Miskolc belvárosában a környezeti levegő állapotának felméréséhez többváltozós kemometriai módszereket alkalmaztunk, így mintázatfelismerő módszerként a főkomponens analízist (PCA), a modellek megalkotásához pedig a többszörös lineáris regresszió (MLR), a főkomponens regresszió (PCR) és a parciális legkisebb négyzetek (PLS) módszerét. A levegő mintákat közel a föld felszínéhez egy igen forgalmas ponton, két főút találkozásánál vették félóránként egy olyan napon, amikor az időjárás jó volt (nemcsak aznap, hanem előtte már néhány napja is). A mérési eredmények alapján a következő változókat használtuk: a nitrogén-monoxid (NO), a nitrogén-dioxid (NO<sub>2</sub>), a kén-dioxid (SO<sub>2</sub>), a szén-monoxid (CO), és az ózon (O<sub>3</sub>) koncentrációi, a szélesség (WIND), a szélirány (DIR), a hőmérséklet (TEMP), a levegő páratartalma (HUM), és a nap össz sugárzása (SUN). A PCA segítségével mind a változókat, mind az eseteket osztályba sorolhatjuk. A mintázatok alapján nyilvánvalóvá vált, hogy az éjszakai és nappali adatokat külön kellett kiértékelnünk, tehát az ózon keletkezése és eltűnése eltérő úton megy végbe e két napszakon belül. Az ózon koncentráció változásának modellezéséhez a nappali adatokra PCR, PLS és MLR módszereket alkalmaztunk 9 ppb hibán belül. A három regressziós módszer összehasonlítása során a következő megállapításokat tehetjük:

- a) a PCR és a PLS módszerekkel alkotott közel azonos modellek a NO<sub>2</sub> hatását emelik ki az NO<sub>2</sub> + O<sub>2</sub> = NO + O<sub>3</sub> reakciónak megfelelően;
- b) az MLR-rel kapott modellben nem szerepelnek a HUM, a CO és a SUN változók;
- c) sem az MLR, sem a PCR, sem a PLS modellekben nem szerepelnek a CO és SUN változók;
- d) mindhárom modellben szerepel a NO és a TEMP változó;
- e) az MLR modellben az NO<sub>2</sub> is szerepel;
- f) a PCA-val együtt akár a PCR, akár a PLS nagyon hasznos eszköz a környezetvédelmi adatok csoportosítására/analízisére.

Összefoglalásképpen állíthatjuk, hogy egy forgalmas helyen, a föld felszínéhez közel eső ponton az ózon koncentráció változása nem fotokémiai úton, hanem kémiai reakciók alapján következik be a PCA, PCR és PLS modelleknek megfelelően. A kémiai reakcióban a NO és a nedvességtartalom reaktánsként, a hőmérséklet kinetikai paraméterként vesz részt.

*Kapcsolódó publikációk:*

A. Lengyel, K. Héberger, L. Paksy, O. Bánhidi, **R. Rajkó** (2004): Prediction of ozone concentration in ambient air using multivariate methods. *Chemosphere*, 57, 889-896 {Imp.f.: 2.359} {Hiv. 5}

.....  
 A. Lengyel, K. Héberger, L. Paksy, O. Bánhidi, **R. Rajkó** (2005): Evaluation of ground level ozone concentration using multivariate methods. *XII Hungarian-Italian Symposium on Spectrochemistry: Environmental Pollution and Human Health*, Pécs, October 23-27, 2005.

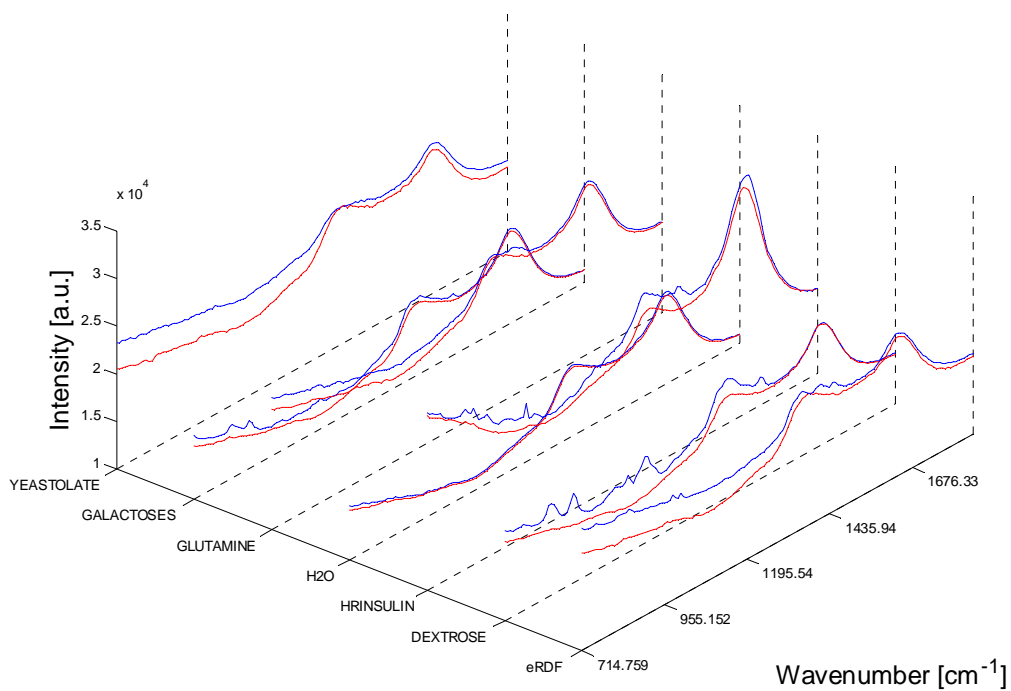
**8) Raman spektroszkópiai mérések háttérkorrekciója, ill. EEM-TSFS spektrumok korrigálása, vizsgálata**

2006 februárjában ígéretes kutatói együttműködést alakítottam ki a galway-i egyetem Dr. Alan Ryder vezette Nanoscale Biophotonics kutatócsoportjával. Így pl. a Raman és EES méréseket is Galwayban sikerült elvégezni.

A szakirodalomban a Raman spektroszkópia előnyeként említik meg, hogy még vizet tartalmazó mintákat is lehet vele mérni, pl. emberi, állati, növényi szöveteket stb., amit pl. IR spektroszkópiával nem. Sajnos ez csak akkor igaz, ha a víztartalom nem túl nagy, pl. híg oldatok esetén a víz okozta fluoreszcens szóródás olyan nagy mértékű, hogy korrigálni kell az adatokat. Kidolgoztam egy vízspektrum-elimináló algoritmust, ami a robusztus PCA és Hans Boelens EBS módszerének ötvözése.

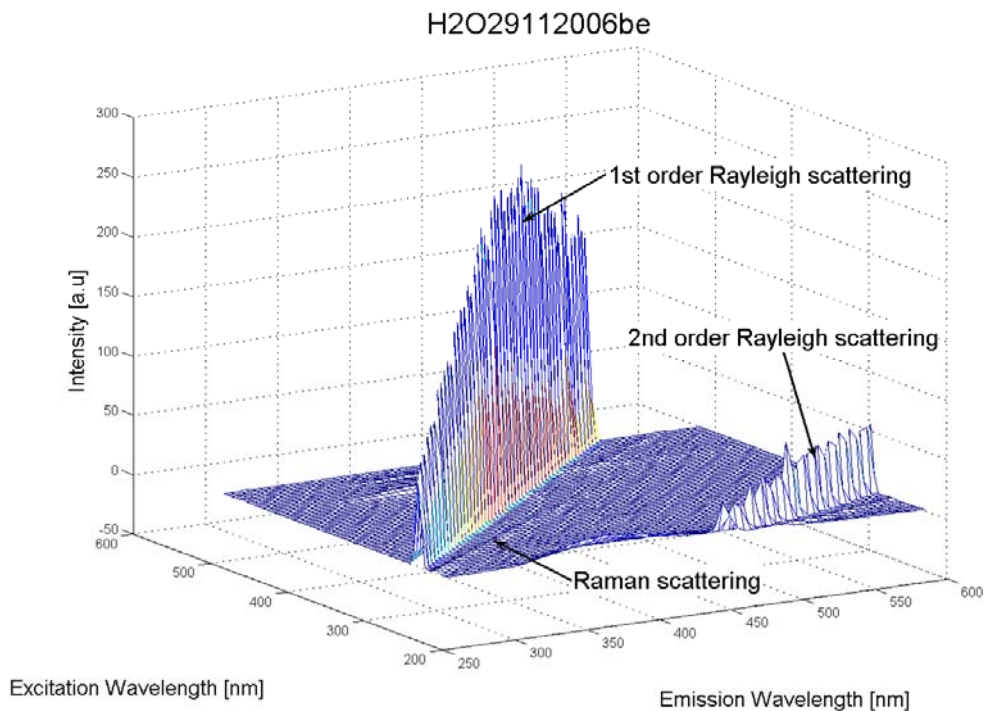
Az alábbi ábrán sejtenyésztéshez használt tápanyag-komponensek Raman spektrumait (kék színnel jelezve) láthatjuk, valamint a módszerem által meghatározott víz komponens spektrumait (kék színnel jelezve). Középen egy víz minta is található, aminél jól látható, hogy a kék és piros görbék szinte teljesen fedik egymást, jelezve módszerem működését:



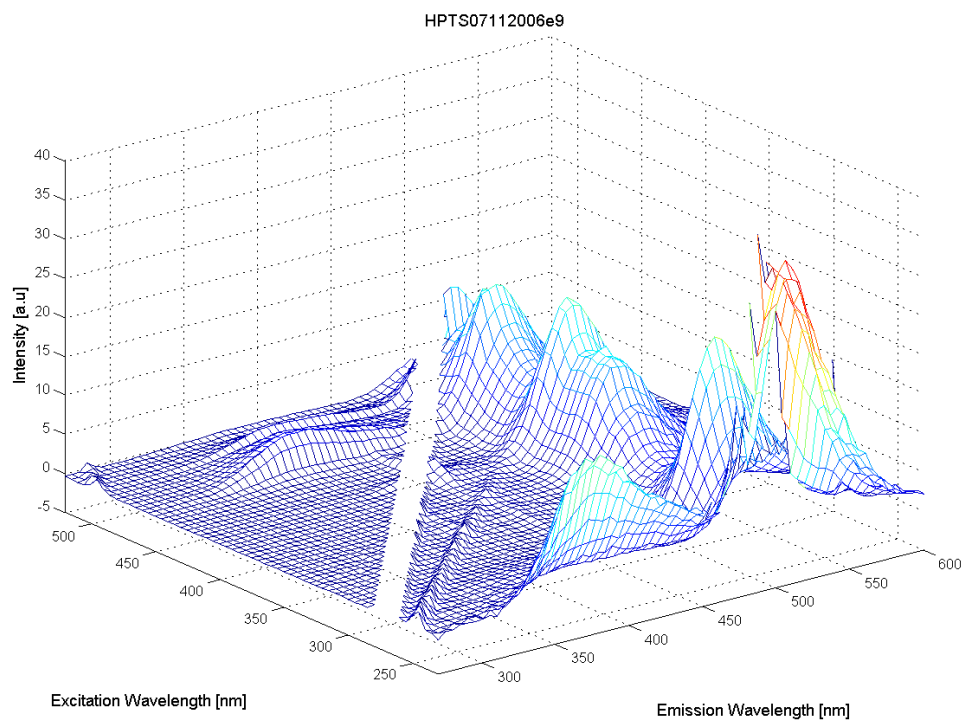
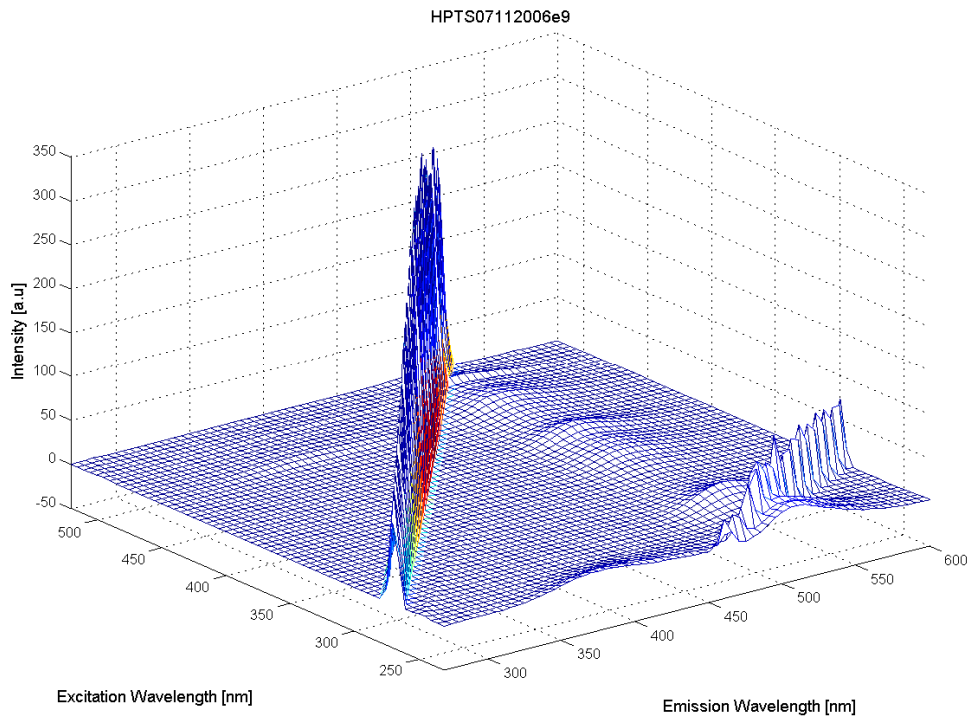


Kidolgoztam és megvalósítottam még egy Raman spektrumokat tároló adatbázist a Matlab környezetben működő PLS\_Toolbox által kínált DataSet struktúra felhasználásával. Az adatbázis a Raman spektroszkóp által mért „Galactic Files (SPC)” formában tárolt adatokból épült fel, így pl. tartalmazza a mérés dátumát, kezdési és befejező időpontját, a jel-zaj viszonyt és persze a mintára vonatkozó egyéb információkat/kódókat.

A következő lépés EEM (excitation-emission matrix) és TSFS (total synchronous fluorescence scan) spektrumadatok elemzése volt. Az EEM adatok kiértékelését az ún. Rayleigh és Raman szóródások nehezítik:



Az egyik megoldás a TSFS módszer alkalmazása, de ekkor a spektrumadatok egy részét elveszítjük. Kidolgoztam egy gyors eljárást az EEM spektrumok első és másodrendű Rayleigh szóródás eltüntetésére. Az alábbiakban egy mért spektrumot és annak korrigált változatát mutatom be:



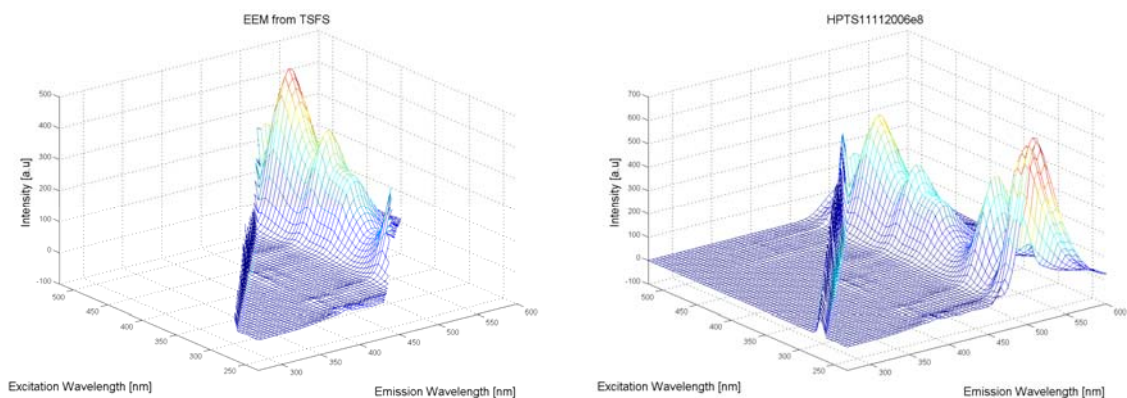
TSFS és EEM mérési adatok egymásba konvertálása a következő megfontolások alapján lehetséges. Nézzünk például egy EEM spektrumot:

Excitation wavelengths										A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
									A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
								A	B	C	D	E	F	G	H	I	J		
							A	B	C	D	E	F	G	H	I	J			
					A	B	C	D	E	F	G	H	I	J					
				A	B	C	D	E	F	G	H	I	J						
			A	B	C	D	E	F	G	H	I	J							
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J									
	Emission wavelengths																		

“A” jelenti az  $E_x$  és  $E_m$  hullámhosszak közötti  $1\Delta$  különbséggel mért intenzitást ( $E_m - E_x = 1\Delta$ ), “B” jelenti a  $2\Delta$  különbséggel, “C” jelenti a  $3\Delta$  különbséggel stb. mért intenzitásokat. A TSFS spektrumot úgy kapjuk, hogy az EEM spektrum sorait lépcsőzetesen eltoljuk:

Excitation wavelengths	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
	Delta wavelengths									

A TSFS spektrum felvétele gyorsabb mivel a felső és alsó háromszög alakú területet nem mérjük, persze így lényeges információt is elveszítünk. Kidolgoztam egy gyors algoritmust ami bármely EEM spektrumot TSFS spektrummá és bármely TSFS spektrumot EEM spektrummá alakít át. A program eredményes működését egy példával illusztrálom (a bal oldalon egy TSFS spektrum EEM spektrummá alakított ábrája, a jobb oldalon ugyanazon mintára függetlenül mért EEM spektrum látható):



A fenti és további eredmények publikálásra történő előkészítése folyamatban van.

*Kapcsolódó publikációk:*

-----  
A.G. Ryder, **R. Rajkó**, B. Li, B. Kissane, S. Pavlovic (2006): Rapid, qualitative, and quantitative analysis of complex media. XRF and chemometrics. *CBAS BMS4 Meeting*, NUIG, Galway, Ireland, December 14, 2006.

A.G. Ryder, B. Li, **R. Rajkó**, B. Kissane (2006): Rapid, qualitative, and quantitative analysis of complex media. Fluorescence analysis of cell culture media. *CBAS BMS4 Meeting*, NUIG, Galway, Ireland, December 14, 2006.

A.G. Ryder, **R. Rajkó**, B. Li, B. Kissane, S. Pavlovic (2006): Rapid, qualitative, and quantitative analysis of complex media. An overview. *CBAS BMS4 Meeting*, NUIG, Galway, Ireland, October 10-11, 2006.

B. Li, A.G. Ryder, **R. Rajkó**, B.H. Ray, B. Kissane (2006): Raman analysis of cell culture process. *CBAS Quaterly Meeting*, DCU, Dublin, Ireland, October 10-11, 2006.

**R. Rajkó**, A.G. Ryder, B. Li, B. Kissane (2006): Eliminating water signal from Raman spectra. *CBAS Quaterly Meeting*, DCU, Dublin, Ireland, October 10-11, 2006.

B. Kissane, A.G. Ryder, **R. Rajkó**, B. Li (2006): A model cell culture media system. *CBAS Quaterly Meeting*, DCU, Dublin, Ireland, October 10-11, 2006.

A.G. Ryder, **R. Rajkó**, B. Li, B. Kissane (2006): Rapid, qualitative, and quantitative analysis of complex media. *CBAS Quaterly Meeting*, DCU, Dublin, Ireland, October 10-11, 2006.

A.G. Ryder, B. Ray, **R. Rajkó**, B. Li (2006): Rapid, qualitative, and quantitative analysis of complex media. *CBAS Quaterly Meeting*, NUIG, Galway, Ireland, July 19-20, 2006.

**9) Modellépítés és paraméter-meghatározás élelmiszerekben történő hőterjedés kapcsán**

Ebben a fejezetben azokat a fontosabb kutatási eredményeket említem meg, amik nem multilineáris kemometriai módszerek alkalmazásából születtek, viszont matematikai modell-építéssel kapcsolatosak.

Eszes Ferenc kollégámmal már több évre visszamenőleg a hő terjedését modellezzük különféle állati eredetű nyersanyag, félkész és késztermékekben. Ennek során hőtani paraméterek, úgymint hőmérsékletvezetési tényező, hőátadási tényező, fajhő stb. meghatározását, ill. a meghatározások hibaanalízisét is elvégeztük.

Prof. Richardson a Woodhead Publishing Ltd. megbízásából felkért ezen munkák összefoglaló fejezetben történő megjelentetésére, amelynek nagy örömmel tettünk eleget.

*Kapcsolódó publikációk:*

F. Eszes, **R. Rajkó** (2004): Modelling heat penetration curves in thermal processes. Ch. 15. in P. Richardson (Ed.) *Improving the Thermal Processing of Foods*, Woodhead Publishing Ltd., Abington Hall, Abington, Cambridge, 2004, pp. 307-333. ISBN 1 85573 730 2

F. Eszes, **R. Rajkó**, G. Szabó (2005): Determination of thermal parameters under industrial conditions. *Hungarian Agricultural Engineering*, 18, 26-28, 2005 {Imp.f.: N.A.}

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2005): Hagyományos és modern füstölés-főzés energetikai összehasonlítása. *The 12th Symposium on Analytical and Environmental Problems*, Szeged, 26 September 2005. pp. 149-153. {Imp.f.: N.A.}

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2005): Energia felhasználás csökkentése változó közeghőmérsékletű hőkezeléssel. *Proceedings of The 11th Symposium on Analytical*

and Environmental Problems, Szeged, 27 September 2004, pp. 69-74. ISBN 963 217 147 0  
{Imp.f.: N.A.}

.....  
Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2006): Hibaterjedés a hőátviteli számításokban. *A SZAB Kemometria és Molekulamodellzés munkabizottság és az MKE QSAR és Modellzési Szakcsoport által közösen rendezett tudományos ülés: 5. KeMoMo-QSAR miniszimpózium*, Szeged, 2006. április 27-28.

F. Eszes, **R. Rajkó**, G. Szabó (2006): Errors in core temperature measurements and its consequence in heat treatment of meat products. *VII. Nemzetközi Élelmiszertudományi Konferencia*, SZTE SZÉF Szeged, 2006. április 20.

**R. Rajkó**, F. Eszes, G. Szabó (2006): Calculation of heat conduction by MS Excel<sup>TM</sup> VBA macro. Part II. Program for finite bodies. *VII. Nemzetközi Élelmiszertudományi Konferencia*, SZTE SZÉF Szeged, 2006. április 20.

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2006): Hőmérsékletvezetési tényező mérési körülményeinek kialakítása. *MTA Agrár-Műszaki Bizottság Kutatási és Fejlesztési Tanácskozása*, Gödöllő, 2006. január 24.

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2005): Lépcsőzetes hőkezelés kialakításának vizsgálata. *Lippay János-Ormos Imre-Vas Károly Tudományos Ülésszak*, Budapest, 2005. október 19-21.

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2005): Hagyományos és modern füstölés-főzés energetikai összehasonlítása. *The 12th Symposium on Analytical and Environmental Problems*, Szeged, September 26, 2005.

F. Eszes, **R. Rajkó**, G. Szabó (2005): Determination of slope index by traditional least sum of squares and robust regression methods. *Conferentia Chemometrica CC2005*, Hajdúszoboszló, Hungary, August 28-31, 2005.

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2005): Ipari tapasztalatok hőtani paraméterek meghatározásában. *MTA Agrár-Műszaki Bizottság Kutatási és Fejlesztési Tanácskozása*, Gödöllő, 2005. január 18-19.

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2004): Energiafelhasználás csökkentése változó közeghőmérsékletű hőkezeléssel. *The 11th Symposium on Analytical and Environmental Problems*, Szeged, September 27, 2004.

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert**, Szabó Gábor (2004): Ellentmondások a hőmérsékletvezetési tényező meghatározásában. *Műszaki Kémiai Napok '04*, Veszprém, 2004. április 20-22.

Eszes Ferenc, **Rajkó Róbert** (2004): Görbejellemzők meghatározási pontosságának javítási lehetőségei. *A SZAB Kemometria és Molekulamodellzés munkabizottság és az MKE QSAR és Modellzési Szakcsoport által közösen rendezett tudományos ülés*, Szeged, 2004. március 25-26.