技术方法

文章编号:1000-5404(2005)03-0266-02

人工神经网络紫外光谱法测定复方氧氟沙星滴耳液的药物含量

Artificial neural network ultraviolet spectrophotometry used in simultaneous determination of contents in compound ofloxacin ear drops

张 蓉,卢来春,邢 茂 (第三军医大学新桥医院药学部,重庆 400037)

提 要:目的 对紫外光谱重叠的复方氧氟沙星滴耳液进行多组分不经分离的含量测定。**方法** 应用人工神经网络原理,采用误差反向传播方法,对紫外吸收光谱重叠的复方氧氟沙星滴耳液进行含量测定。**结果** 9个模拟样品中,氧氟沙星的平均回收率和RSD为101.02%和0.94%;地塞米松磷酸钠的平均回收率和RSD为98.48%和3.40%。**结论** 该方法测定结果准确,性能良好,对于吸收光谱重叠的药物含量测定有一定参考价值。

人工神经网络(artificial nerual network, ANN)作为一种新的处理方法在药物分析中取得了重大的进展,特别是对一些复方制剂,由于多组分吸收光谱的相互重叠,组分间的相互干扰,使定量分析较为困难,而人工神经网络应用在一定程度上克服以上困难,已经有许多研究将人工神经网络用于多组分样品的非分离分析[1~4]。

复方氧氟沙星滴耳液处方系参照于中华人民共和国卫生部药政局编《中国医院制剂规范》[5]及其中国人民解放军总后勤部卫生部编《中国人民解放军医疗机构制剂规范》[6],并结合我院临床实践拟定的医院自制制剂。本制剂在我院临床已使用数年,主要用于治疗中耳炎、外耳道炎、鼓膜炎等,疗效显著。制剂中主要成分是氧氟沙星和地塞米松,二者紫外吸收光谱在测定范围内有重叠。本研究将误差反向传播的人工神经网络用于具有紫外重叠光谱的复方氧氟沙星滴耳液,并对ANN模型参数进行优化,为多组分复方制剂不经分离的紫外定量分析提供了一种新的处理方法。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

UV-2501自动扫描紫外分光光度计(日本岛津),pHS-25酸度计(上海雷磁仪器厂),电子天平(Sartorius,德国)。复方氧氟沙星滴耳液(本院自制,规格:每1毫升含氧氟沙星3 mg,含地塞米松磷酸钠2 mg),氧氟沙星和地塞米松对照品(中国药品生物制品检定所),水为超纯水,其它试剂均为分析纯。MATLAB软件包(Math Works公司)。

作者简介:张 蓉(1973-),女,重庆市人,硕士,主管药师,主要从事新药临床前方面的研究。电话:(023)68755302

通讯作者:卢来春,电话:(023)60618729, E-mail: lulaicq@163.com

收稿日期:2004-11-19;修回日期:2005-01-18

1.2 人工神经网络构造方法及计算步骤

利用人工神经网络-误差反向传播模型(back propagation, BP)[7],构造含一个隐蔽层的三层人工神经网络,网络输入层代表氧氟沙星和地塞米松磷酸钠的特征参数,通过14个节点输入。隐蔽层的节点数为5。输出层的两个节点分别代表样品试液中氧氟沙星和地塞米松磷酸钠的浓度。

在自我学习过程中,首先输入训练样本及期望值,输入学习速率η与动量项α,确定训练集循环次数和允许的实验误差。根据非线性作用函数$f(x) = 1/[1 + \exp(-x/\theta)]$,并按照一定学习规则,计算机自动调节各层节点之间的连接权重,进行迭代,以使网络的实际输出与期望输出相比较达到一定的精度要求。本文中以训练集循环次数达10 000次,最大输出误差为0.002为标准,然后固定当前权重值,进行样品测定。

1.3 复方氧氟沙星滴耳液的处方及其制备

处方组成:氧氟沙星3.0 g,磷酸适量,地塞米松磷酸钠2.0 g,蒸馏水200 ml,甘油200 ml,乙醇(70%)加至1 000 ml。

制备:取蒸馏水适量,加氧氟沙星搅拌成糊状,滴加磷酸并搅拌,使氧氟沙星恰好溶解;另取蒸馏水适量,加地塞米松磷酸钠,搅拌使溶解。两液混匀过滤,加甘油、乙醇(70%)至全量,搅匀即得。

1.4 稀释溶剂的选择

精密称取氧氟沙星对照品3 mg和地塞米松磷酸钠对照品2 mg于100 ml容量瓶中,分别取0.1 mol/L的盐酸水溶液、0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 5.8)作为溶剂,考察其溶液溶解性。结果表明:在含0.1 mol/L的盐酸水溶液中,地塞米松磷酸钠析出沉淀;在0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 5.8)中,二者皆能溶解,故选用0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 5.8)作为稀释溶剂。

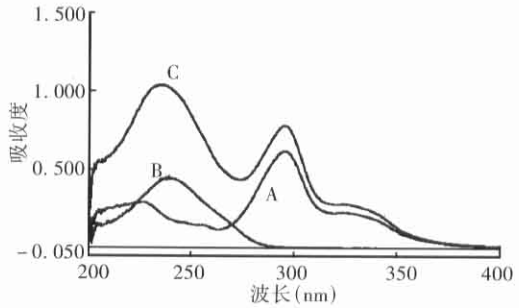
1.5 紫外吸收光谱

1.5.1 空白基质 按处方组成制备空白基质(不含主药)100 ml。

1.5.2 紫外吸收光谱 精密量取空白基质1 ml,置100 ml量瓶中,加0.05 mol/L磷酸盐缓冲液(pH 5.8)至刻度,摇匀,即得,作为空白溶剂,对紫外分光光度计进行调零,以消除甘油等其它成分的干扰。

精密称取氧氟沙星对照品和地塞米松磷酸钠对照品适量,

用空白溶剂溶解，同法配制相同浓度的样品，进行紫外光谱扫描。仪器条件：UV-2501 紫外光谱扫描，扫描波长范围为 220～350 nm。狭缝 2 nm，速度为快速，吸收度范围为 0～1.500。扫描结果如图 1 所示。结果表明：二者图谱重叠，直接用紫外分光广度法进行含量测定比较困难。



A：氧氟沙星；B：地塞米松磷酸钠；C：氧氟沙星＋地塞米松磷酸钠

图 1　紫外吸收光谱图

1.6　网络的训练

精密称取氧氟沙星对照品和地塞米松磷酸钠对照品适量，用选定的空白溶剂作为溶剂，按正交设计表 L25(56)配制 5 水平 25 组混合溶液。以 0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 5.8)为空白，分别在 220～350 nm 区间间隔 10 nm 测定各混合液的吸光度。设定网络的隐含层传递函数为 S 对数形函数，输出层为纯线性函数，输入神经元等于测定波长数为 14，输出神经元等于定量组分数为 2，隐含层神经元为 5。采用工具箱中 trainlm 函数，以测量吸光度与各组分浓度相应的 25 组数据为学习集对网络进行训练，网络达到预定误差值结束训练。

输入训练样本及目标值，训练速率 η 取 0.8，动量 α 取 0.20，最大输出误差为 0.002，软件即根据作用函数，按既定学习规则自动调节各层节点之间的连接权重，进行迭代，以使网络的实际输出值与目标值之间的误差小于已给定的值(0.002)。固定当前权重，进行样品测定。

1.7　网络的预报

按处方取氧氟沙星对照品和地塞米松磷酸钠对照品适量精密称定，制备模拟制剂 9 份；精密吸取相当于 1 ml 的模拟样品液置 100 ml 量瓶中，加 0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 5.8)至刻度，摇匀。以空白溶剂对紫外分光光度计进行调零，在选定的 14 个波长处测定吸光度，将测得值代入训练好的网络中，进行仿真计算并求出相应的回收率。结果：氧氟沙星的平均回收率和 RSD(相对标准偏差)为 101.02% 和 0.94%；地塞米松磷酸钠的平均回收率和 RSD 为 98.48% 和 3.40%。

1.8　样品测定

分别取 5 个批号的复方氧氟沙星滴耳液进行含量测定。方法：取同一批号的样品 3 支，混匀；精密量取本品 1 ml，置 100 ml 量瓶中，加 0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 5.8)至刻度，摇匀，即得。按“1.4”项下操作，以训练好的人工神经网络预测其含量。另以本院自制制剂药品标准(HPLC 法测定)分别测定各批样品结果见表 1。将测定的结果成对比较进行 t 检验，结果表明两法间在测定准确度上无显著差异($P>0.05$)。

表 1　样品测定结果

样品	氧氟沙星		地塞米松磷酸钠	
	BP 法	HPLC 法	BP 法	HPLC 法
1	98.2	98.9	96.3	97.8
2	99.7	99.1	98.6	97.8
3	97.9	98.2	99.7	100.2
4	98.6	99.2	98.4	98.9
5	99.0	98.4	102.5	101.7

2　讨论

增加隐蔽层节点数可使迭代初期收敛速度提高，但运算时间加长，节点数过多则使网络复杂化，节点数过少，其网络的复杂程度不足以表征研究体系的固有特征，也使预测误差增大。实验结果表明：通过优化，本研究选择隐蔽层节点数为 5，此时误差最小，网络性能较好。

实验表明，取学习速率 $\eta=0.8$，动量项 α 取 0.2，有助于人工神经网络收敛，网络性能较好。

氧氟沙星为两性物质，碱性较强，所以加磷酸使其成盐溶解，若加入碱使成钠盐，也可溶解，但稳定性差，故避免采用后法。文献[6]中在测定氧氟沙星时，选用 0.1 mol/L 的盐酸作为溶剂，但地塞米松磷酸钠在酸性水溶液中析出沉淀。兼顾二者性质，采取 0.05 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH 5.8)作为空白溶剂，能同时溶解两种主要成分，且化学稳定性较好。

实验结果表明，由于人工神经网络是一种模拟人脑功能的新型信息处理系统，具有自适应学习及自动建模功能，容错能力强，可靠性较高，适用于光谱重叠的复方药物测定，具有一定的实用价值。

关键词：人工神经网络；氧氟沙星；地塞米松磷酸钠；含量测定

中图法分类号：R927.2　　**文献标识码**：B

参考文献：

[1] 严拯宇，姜新民，康继宏，等. 人工神经网络紫外光谱法测定药物含量[J]. 分析科学学报，1998，1(14)：273.

[2] 徐楚鸿，张江兰，吕永宁，等. 人工神经网络紫外光谱法测定氯芬待因片含量[J]. 医药导报，2003，22(9)：640－641.

[3] Ni Y N，Zhang G W，Kokot S. Simultaneous spectrophotometric determination of maltol，ethyl maltol，vanillin and ethyl vanillin in foods by multivariate calibration and artificial neural networks [J]. Food Chemistry，2005，89(3)：465－473.

[4] Abbaspour A，Baramakeh L. Simultaneous determination of antimony and bismuth by beta-correction spectrophotometry and an artificial neural network algorithm [J]. Talanta，2005，65(3)：692－699.

[5] 卫生部药政局 编. 中国医院制剂规范(西药制剂)[M]. 第2版. 北京：中国医药科技出版社，1995. 156.

[6] 中国人民解放军总后勤部卫生部 编. 中国人民解放军医疗机构制剂规范[M]. 北京：人民卫生出版社，2003. 257－258.

[7] 徐丽那. 神经网络控制[M]. 哈尔滨：哈尔滨工业大学出版社，1999. 18－21.

(编辑　张大春)