

Madaline 网络用于药物复方制剂的含量测定

亓云鹏¹, 吴玉田^{1*}, 方慧生¹, 李通化²

(1. 第二军医大学药学院药物分析教研室, 上海 200433; 2. 同济大学化学系, 上海 200092)

摘要: 目的 用 Madaline 网络进行复方头孢氨苄胶囊中头孢氨苄(CEX)和甲氧苄氨嘧啶(TMP)的含量测定。方法 通过 Madaline 网络变换, 多组分体系中各组分重叠光谱转换成互不干扰的谱峰; 利用模拟样品得到变换后光谱与相应组分浓度的关系, 在此基础上对待测样品进行含量测定。结果 复方制剂中 CEX 和 TMP 的平均回收率和相对标准偏差分别为 100.1%, 0.4% 和 100.4%, 1.3%。结论 将 Madaline 网络用于药物制剂分析, 可得到满意结果, 值得进一步推广应用。

关键词: 神经网络; 重叠光谱; 药物分析

中图分类号: R917.402

文献标识码: A

文章编号: 0513 - 4870(2001)12 - 0925 - 03

复方制剂的多组分测定是药物分析工作中经常遇到的问题, 传统方法多采用“先分离, 再分析”的方法, 操作繁琐、费时。近年来, 随着化学计量学的发展, 许多“不分离”分析方法相继问世, 并得到了广泛的关注和应用^[1]。其中, 人工神经网络^[2]借鉴了人脑神经系统处理信息的过程, 近年来一直备受关注, 并已成功应用于药物分析等许多领域^[3]。

目前, 用于网络学习的方法有多种, Madaline 网络^[4]是其中收敛最快的算法之一。本研究将 Madaline 网络用于复方制剂多组分体系的分析, 可将组分重叠光谱转换成互不干扰的谱峰, 并在此基础上进行含量测定。

Madaline 网络的基本原理

Madaline 网络由几个自适应线性神经元 (adaptive linear neuron) 按图 1 方式联结而成。其中, L_A 为输入层, L_B 为输出层。存储模式对为 (A_k, B_k) ($k=1, 2, \dots, n$, n 为模式对数, 即体系组分数)。在第 k 个模式对中, 输入层 $A_k = (a_1^k, a_2^k, \dots, a_m^k)$, 输出层 $B_k = (b_1^k, b_2^k, \dots, b_p^k)$, m 和 p 分别为输入层、输出层节点数。

A_k 与 B_k 之间通过连接权 w_{ij} 连接, 其计算公式为:

$$B_k = w \cdot A_k + \theta \quad (1)$$

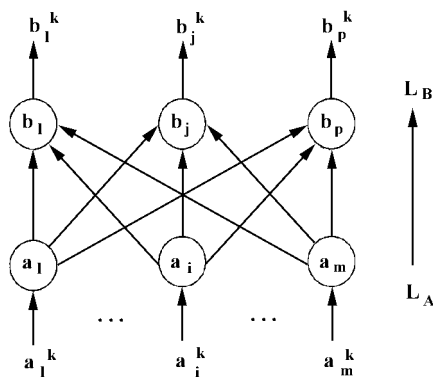


Figure 1 Map of Madaline network

L_A : input layer; L_B : output layer; a_i^k : a node of input layer; b_j^k : a node of output layer; m : number of nodes of input layer; p : number of nodes of output layer

其中, θ 为 L_B 层各单元的阈值, 我们将 θ 设为 0。Madaline 网络通过 L_B 层的希望输出与实际输出的均方误差最小化来学习。通过按误差曲面梯度下降的方向改变 L_A 层单元到 L_B 层单元的连接权 w_{ij} , 使均方误差最小。其算法如下:

- (1) 给各连接权 w_{ij} 赋 $[-1, +1]$ 之间的随机值;
- (2) 对于每个模式对 (A_k, B_k) ($k=1, 2, \dots, n$)

进行下列操作:

a. 将 A_k 的值送到 L_A 层单元, L_A 层单元的激活值通过 w 送到 L_B 层单元, 得到 L_B 层单元新的激活值 ($i=1, 2, \dots, m; j=1, 2, \dots, p$);

$$b_j = \sum_{i=1}^m w_{ij} a_i + \theta \quad (2)$$

b. 计算 L_B 层的希望输出与实际输出之间的误差 d_j , b_j^k 为预设的输出层。

收稿日期: 2001-04-03

作者简介: 亓云鹏(1976-), 女, 博士研究生;

吴玉田(1943-), 男, 教授, 博士生导师。

* 通讯作者 Tel: (021) 25070338, E-mail: wuytk@online.sh.cn

$$d_j = b_j^k - b_j \quad (3)$$

c. 调整 L_A 层单元到 L_B 层单元的连接权 (α 为学习速率, $0 < \alpha < 1$)

$$\Delta w_{ij} = \alpha \cdot a_i \cdot d_j \quad (4)$$

$$w_{ij_{new}} = w_{ij} + \Delta w_{ij} \quad (5)$$

(3) 重复步骤(2)至误差 d_j 变得足够小。

(4) 设待测混合物的光谱为 Y , 则 Y 经 Madaline 变换得到:

$$C = w \cdot Y \quad (6)$$

令输入层 A_k 为各纯待测组分的吸收光谱(有重叠), 而将输出层 B_k 预设为不重叠的吸收光谱, 通过 Madaline 网络计算得到的连接权矩阵 w 则是连接 A_k 与 B_k 的“桥梁”; 而 Y 中相互重叠的光谱通过式(6)变成了不重叠的“光谱” C , 从而可进行定量。

材料与 方法

仪器与试剂 头孢氨苄 (cephalexin, CEX) 和甲氧苄氨嘧啶 (trimethoprim, TMP) 对照品(中国药品生物制品检定所); 复方头孢氨苄胶囊(山东淄博新达制药有限公司, 批号 990706, 000505, 000506)。Cary 100 型紫外分光光度仪(美国 Varian 公司)。实验所用试剂为分析纯, 水为双蒸水。Madaline 算法用 MATLAB 语言编制, 在 PC 机上运行。

方法 精密称取 CEX 和 TMP 对照品适量, 以 60% 乙醇为溶剂, 配制成 CEX 和 TMP 贮备液。分别从中吸取一定体积, 稀释成一定浓度的 CEX 和 TMP 溶液备用; 按处方比例配制混合溶液若干份(作为校正样品和模拟样品)。取复方头孢氨苄胶囊 10 粒, 小心倾出内容物, 精密称定, 研细, 精密称取适量, 以溶剂溶解, 过滤, 精密量取续滤液适量稀释成一定浓度。在 200 - 320 nm 波长范围内, 间隔 1 nm 扫描测定。

结 果

1 波长选择

按上述方法测定 CEX, TMP 和混合样品的紫外吸收光谱, 见图 2。从图 2 可见, CEX 和 TMP 在 300 - 320 nm 内几无吸收, 为减少误差, 计算时我们选用了二者吸收峰所在的 200 - 300 nm。经试验表明, 经波长选择的结果优于采用全波长数据的结果。

2 学习速率

α 为学习速率, 一般设定在 0 - 1 范围内。 α 太大则结果误差大, 太小则收敛速度慢; 本文令 $\alpha = 0.05$, 可得到满意结果。

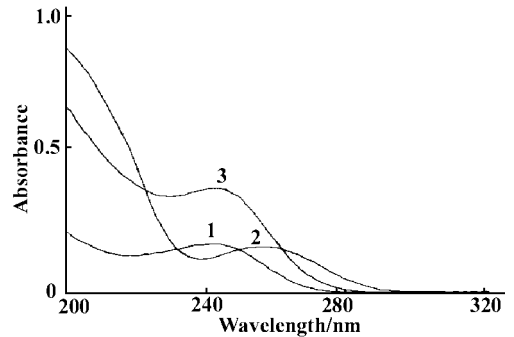


Figure 2 UV spectra of CEX, TMP and Mixture
1. Cephalexin (CEX); 2. Trimethoprim (TMP);
3. Mixture

3 样品测定

令学习速率 α 为 0.05, 图 3a, b 分别为预设的输出层和一个校正样品光谱经式(6)得到的输出层。

记录输出层中的“峰值”, 分别建立校正样品中 CEX 和 TMP 对应峰值与浓度的线性方程 (CEX: $Y = 0.4469 X + 0.1876, r = 0.9999$; TMP: $Y = 0.45 X + 0.0174, r = 0.9991$)。将待测样品的光谱同上处理后得到的“峰值”代入线性方程, 即可求得其中待测组分的含量。模拟样品的测定结果见表 1, 复方头孢氨苄胶囊的测定结果见表 2。

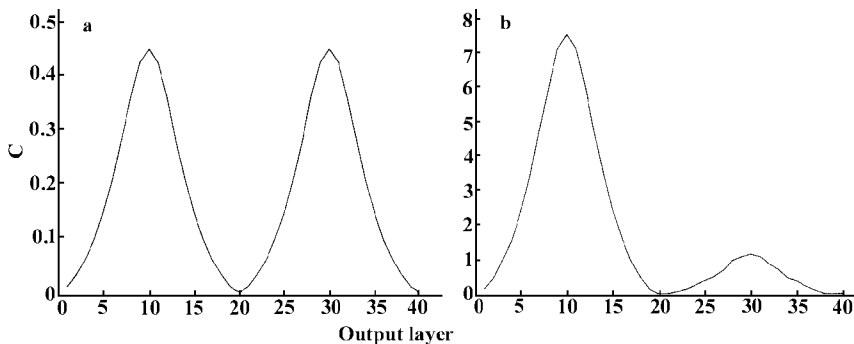


Figure 3 The pre-set output layer (a) and a real output layer of a calibration sample (b)

$$C = w \cdot Y$$

Table 1 Recovery of the simulated samples

No.	Added/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		Found/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$		Recovery/ %		
	CEX	TMP	CEX	TMP	CEX	TMP	
1	21.89	3.65	21.86	3.68	99.9	100.9	
2	18.24	4.26	18.18	4.20	99.6	98.8	
3	18.24	3.34	18.20	3.32	99.8	99.2	
4	16.42	3.65	16.52	3.71	100.6	101.7	
5	18.24	3.65	18.30	3.70	100.3	101.5	
Average recovery \pm RSD/ %				100.1 \pm 0.4	100.4 \pm 1.3		

Table 2 Results of compound cephalexin capsules (% labeled amount)

Lot No.	CEX	TMP
990706	102.93	103.32
000505	104.34	102.33
000506	101.45	102.78

讨 论

考察组分的稳定性和光谱的加和性,发现组分在选定溶剂中稳定,体系加和性良好,符合 Madaline 网络的应用条件。

选择什么形式的光谱作为输出层光谱对结果并无影响,由原理可知, Madaline 实际上为线性变换,故当待测体系满足线性和加和性原则时, Madaline 都能给出满意结果。故可用高斯峰、直线段等作为输出层光谱,本文以洛伦兹函数模拟输出层光谱。

权重 W 通过对网络进行训练而得,此时输入层为待测组分纯光谱,而输出层则为洛伦兹函数模拟的光谱。为得到较为精确的待测组分谱,我们在线性范围内配制了一系列不同浓度的待测组分溶液,然后用最小二乘法求得的系数阵作为其纯光谱。

输出层点数也会影响结果的好坏。输出层点数过多使网络复杂化,运算时间长;过少则不足以表征研究体系的固有特征。我们经试验发现:当输出层

点数设为 100 时,输出层峰形不平滑,模拟样品的回收率较差(TMP 的浓度出现负值);点数分别设为 70 和 50 时,峰形和结果均逐渐改善;点数为 40 时,结果较为理想(故本文令输出层点数为 40);而当输出层点数设为 30 时,输出层峰形已有变形,TMP 的浓度又出现负值。

复方头孢氨苄胶囊中,TMP 的含量较低(CEX 和 TMP 的投料比约为 5:1),故 TMP 的测定结果稍差于 CEX 的结果。

在体系符合线性和加和性原则时,将 Madaline 网络用于多组分体系的分析,可通过数学手段达到光谱重叠峰分离的目的,然后利用模拟样品得到变换后光谱与相应组分浓度的关系,在此基础上对待测样品进行含量测定。

本研究表明, Madaline 网络等化学计量学方法不同于传统的“分离分析”的思路,采用数学手段达到重叠峰分离的目的,为多组分复方制剂的分析提供了一种新的处理方法,在药物分析中值得进一步研究推广。

REFERENCES:

- [1] Liang YZ. *White, Grey and Black Multicomponent Systems and Their Chemometric Algorithms* [M]. Changsha: Hunan Science and Technology Publishing House, 1996.
- [2] Frédéric D, Massart DL. Neural networks in multivariate calibration [J]. *Analyst*, 1998, **123**(11): 157R - 178R.
- [3] Qu LB, Xiang BR, An DK. Artificial neural network and its application in the analysis of pharmaceutical compounds and traditional Chinese medicine [J]. *Chin J Pharm Anal* (in Chinese), 1996, **16**(3): 201 - 203.
- [4] Jin F, Fan JB, Tan YD. *Theory and Application of Neural Network and Neural Computer* [M]. Chengdu: South-west Jiaotong University Publishing House, 1993. 141.

APPLICATION OF MADALINE NEURAL NETWORK IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

QI Yun-peng¹, WU Yu-tian¹, FANG Hui-sheng¹, LI Tong-hua²

(1. Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Chemistry, Tongji University, Shanghai 200092, China)

ABSTRACT: AIM To determine the contents of cephalexin (CEX) and trimethoprim (TMP) in compound cephalexin capsules using Madaline neural network. **METHODS** The overlapping spectra of CEX and TMP were resolved by Madaline neural network into non-overlapping spectra. The maximum absorbance were recorded and used in quantification. **RESULTS** The average recoveries and RSDs of CEX and TMP were 100.1%, 0.4% and 100.4%, 1.3%, respectively. **CONCLUSION** Madaline neural network can be used successfully in pharmaceutical analysis.

KEY WORDS: neural network; overlapping spectra; pharmaceutical analysis