

# 岭回归分光光度法同时测定复方阿司匹林片中的各组分

刘世庆 袁 波

(沈阳药学院, 沈阳 110015)

**摘要** 本文将岭回归用于分光光度分析中的多组分同时定量, 着重介绍了方法的基本原理, 基本步骤和基本计算。指出了它特别适用于最小二乘估计不够理想的情况, 即当吸收系数矩阵  $S = \epsilon^T \epsilon$  接近退化, 以致使浓度值  $C$  接近不可估的病态体系。并将该法用于复方阿司匹林片中三种组分的测定, 取得满意结果。

**关键词** 岭回归分光光度法; 复方阿司匹林片; 阿司匹林; 非那西丁; 咖啡因

不经分离, 分光光度同时测定复方药物制剂中多种组分是用数学方法对混合物光谱数据进行计算, 从而得到混合物中各组分的含量。这种方法虽然所需测定点数较多, 且需经大量计算, 但随着自动分光光度计和微型计算机的普及, 这类方法已得到国内外广大分析化学家的普遍重视, 并取得了较快的发展。从经典的解联立方程法起, 至今已发展了最小二乘法<sup>(1)</sup>、线性规划法<sup>(2)</sup>、因素轮换法<sup>(3)</sup>、共轭梯度法<sup>(4)</sup>、卡尔曼滤波法<sup>(5)</sup>、因子分析法<sup>(6)</sup>和偏最小二乘法<sup>(7)</sup>等, 这些方法各有优缺点。而岭回归特别适用于组分吸收光谱很接近的病态体系, 这一方法在国外已有应用<sup>(8)</sup>, 但至今国内尚未见报道。本文将该法用于复方药物制剂中多组分的同时测定, 以复方阿司匹林片为例介绍了方法的基本原理与应用。

## 原 理

多组分同时分光光度测定中, 对于多组分混合溶液, Beer 定律可用如下矩阵方程表示:

$$A = \epsilon c + e \cdots \cdots (1)$$

$$A = \begin{pmatrix} a_1 \\ a_2 \\ \vdots \\ a_n \end{pmatrix}$$

$$\epsilon = \begin{pmatrix} \epsilon_{11} & \epsilon_{12} & \cdots & \epsilon_{1m} \\ \epsilon_{21} & \epsilon_{22} & \cdots & \epsilon_{2m} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \epsilon_{n1} & \epsilon_{n2} & \cdots & \epsilon_{nm} \end{pmatrix}$$

$$C = \begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \\ \vdots \\ C_n \end{pmatrix}$$

$$e = \begin{pmatrix} e_1 \\ e_2 \\ \vdots \\ e_n \end{pmatrix}$$

式中  $A$  代表吸收度列矢量;  $\epsilon$  代表各待测组分在不同波长处的吸收系数矩阵,  $C$  为待测组分浓度列矢量;  $e$  为随机误差列矢量。

随机误差  $e$  的均值满足  $E(e) = 0$ , 其方差阵  $\text{Var}(e) = \delta^2 I_n$  ( $\delta^2$  代表测得值与相应估计值的方差,  $I_n$  代表  $n$  阶单位阵)。下标  $m, n$  分别为混合物中组分数和测定波长点数。将(1)式两边同乘以  $\epsilon^T$ , 得最小二乘估计下的正规方程组:

$$(\varepsilon^T \varepsilon) \widehat{C} = \varepsilon^T A$$

$$\widehat{C} = (\varepsilon^T \varepsilon)^{-1} \varepsilon^T A$$

式中  $\widehat{C}$  代表浓度  $C$  的估计值。

当正规方程系数矩阵  $S = \varepsilon^T \varepsilon$  接近退化时, 用通常最小二乘法浓度  $C$  接近不可估, 特别当处理组分数较多的回归问题时, 岭回归更有其优点。

岭回归的基本思路是, 当  $S$  的最小特征根接近于 0 时,  $\|\widehat{C} - C\|^2$  很大 ( $\widehat{C}$ ,  $C$  分别为浓度估计值与真值), 为克服这一缺点, 用  $S + KI$  代表  $S$ , 人为地将最小特征根由  $\min \lambda_i$  变为  $\min \lambda_i + K$ , 以减小均方误差, 岭回归估计如下:

$$\widehat{C}(K) = (\varepsilon^T \varepsilon + KI)^{-1} \varepsilon^T A$$

实践中  $K$  的选择方法有十几种, 本文采用较简单、实用的一种, 即:

$$0 < K \leq \delta^2 / \max \gamma^2$$

$$\gamma = p^T c$$

$p$  为一正交矩阵, 由  $\varepsilon^T \varepsilon = p^T \Lambda p$  式求得,  $\Lambda$  为一对角矩阵, 其主对角元素为  $\varepsilon^T \varepsilon$  的特征值。

$$\widehat{\delta}^2 = (A - \varepsilon \widehat{C})^T (A - \varepsilon \widehat{C}) / (m - n)$$

$$\text{令 } K_t = \widehat{\delta}^2 / \max \gamma^2$$

本文选择四个水平的  $K$ :  $K = 1/4 K_t$ ,  $2/4 K_t$ ,  $3/4 K_t$ ,  $K_t$ , 用 IBM PC-XT 微型计算机, 程序用 BASIC 语言书写<sup>(9)</sup>, 用四个水平的  $K$  值计算结果无差异。

## 实 验 部 分

### 一. 仪器和药品

日本岛津 UV-260 分光光度计; IBM PC-XT 微型计算机; 复方阿司匹林片; 非那西丁; 阿司匹林; 咖啡因 (以上药品均为沈阳市第一制药厂提供)。

### 二. 标准溶液的配制与测定

(一) 阿司匹林、非那西丁、咖啡因及辅料标准溶液 分别精密称取阿司匹林、非那西丁、咖啡因纯品及辅料适量, 用 95% 乙醇配成适宜浓度的标准溶液, 于波长 200~320 nm 测定吸收曲线 (图 1)。于波长 218~302 nm 间, 每隔 4 nm 测定吸收度, 换算成吸收系数, 组成吸收系数矩阵  $\varepsilon$ 。

(二) 人工模拟样品 为了考核计算方法对组分比例不同的样品的适用性, 考虑到三种主成分在制剂中的最大可能波动, 我们用 95% 的乙醇配制了相当制剂中三种组分标示量 80, 100, 120% 的九种不同比例组合的人工合成样品。由图 1 可见, 辅料在 218~302 nm 间稍有吸收, 当辅料上下波动 20% 时, 以相当制剂辅料浓度溶液为参比, 得两条吸收曲线如图 2。由图可见, 两条曲线在 218~302 nm 间吸收度几乎处处为 0, 所以采取以辅料的 95% 乙醇溶液为参比, 可以消除其干扰。为此, 对九种人工合成样品, 以相当制剂浓度的辅料为参比, 在 218~302 nm 间每隔 4 nm 测定吸收度, 将数据输入计算机, 计算结果列于表 1。

### 三. 样品测定

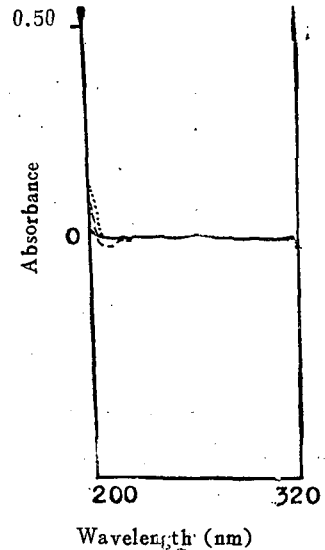
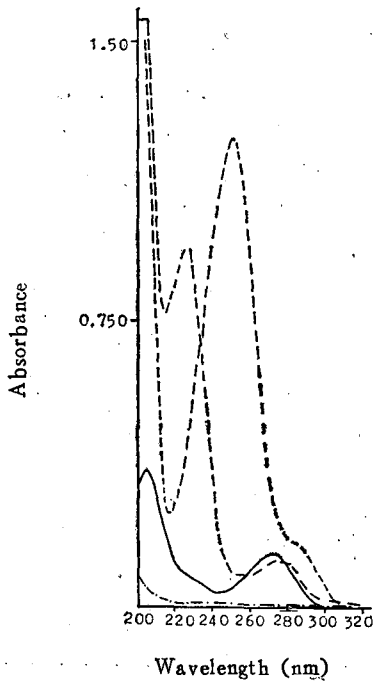


Fig 1. Absorption spectra of aspirin (—), phenacetin (---) caffeine (—) and tablet excipients (---).

Fig 2. Absorption spectra of tablet excipients in different concentrations. ....20% higher than tablet excipients; ——20% lower than tablet excipients; ———tablet excipients.

Tab 1. Results of recovery test

No.	Added (mg) × 10 <sup>-2</sup>			Found (mg) × 10 <sup>-2</sup>			Recovery (%)		
	A	P	C	A	P	C	A	P	C
1	2.18	1.56	0.345	2.13	1.54	0.346	97.7	98.7	100.3
2	2.18	1.30	0.281	2.15	1.27	0.274	98.6	97.8	97.6
3	2.18	1.04	0.225	2.12	1.04	0.222	97.2	100.0	98.8
4	1.81	1.30	0.281	1.78	1.28	0.284	98.3	98.5	100.9
5	1.81	1.56	0.345	1.80	1.55	0.348	99.4	99.4	100.9
6	1.81	1.04	0.225	1.76	1.04	0.226	97.2	100.0	100.6
7	1.45	1.04	0.225	1.47	1.05	0.229	101.3	101.0	102.0
8	1.45	1.56	0.345	1.46	1.52	0.335	100.7	97.4	97.0
9	1.45	1.30	0.281	1.48	1.28	0.285	102.0	98.5	101.6
Mean recovery (n=9)							99.2	99.0	100.0
CV (%) (n=9)							1.80	0.78	1.76

A: Aspirin; P: Phenacetin; C: Caffeine.

取三个批号的样品，用95%的乙醇溶解，制成适宜浓度的溶液。每个批号均取三份，与处方相同浓度的辅料为参比（两者均干滤，取续滤液），在218~302 nm间，每隔4 nm测定吸收度，输入计算机，结果列于表2。由表可见，计算结果令人满意。

Tab 2. Estimated results of samples (n=3)

No.	Content (% of labelled amount)					
	Ridge regression analysis			Pharmacopoeial method (10)		
	A	P	C	A	P	C
1	98.86	97.50	96.42	98.64	97.87	96.40
2	98.29	98.33	92.85	97.50	99.47	93.91
3	97.72	99.16	92.85	98.92	99.63	94.57

A: Aspirin; P: Phenacetin; C: Caffeine.

## 讨 论

在岭回归分析中,如何选择K值是一个很重要的问题。至今已提出十余种选择方法,但没有一种是大家公认显著优越的。通常情况下,K值在一定范围内的变化,不影响计算结果。但若混合物中几种组分性质非常相近,即它们的吸收光谱严重“共线”时,K值的选择将显得更为重要,此时也更显出岭回归的优越性。

在计算分光光度多组分同时定量分析中,尽管测定波长点数较多,但测定波长点的选择仍很重要。按公式:  $\hat{C} = (\epsilon^T \epsilon)^{-1} \epsilon^T A$ , 当  $(\epsilon^T \epsilon)$  越大时,估计  $\hat{C}$  的灵敏度越高,测定误差也就越小。Sharaf<sup>(11)</sup>用它定义测定的灵敏度  $S' = [\det(\epsilon^T \epsilon)]^{1/2}$

式中  $\det(\epsilon^T \epsilon)$  表示  $(\epsilon^T \epsilon)$  的行列式,在实践中可依据此式优选测定波长点。

岭回归分析是在多元线性回归分析基础上的改进,它的计算相对比较简单,在解病态方程时不失为与因素轮换法、偏最小二乘法同样可取的方法。相信这一方法一定会在实践中得到更多的重视与应用。

致谢 计算机数据处理时,得到本院计算中心张敬宝的支持和指导。

## 参 考 文 献

1. 饭田康夫,他.吸光光度法による多成分同时定量におけるデータ解析及び検量法.分析化学(日) 1983; 32:104.
2. 何钰文,等.用线性规划研究混合物的吸收光谱.分析化学 1979; 7:179.
3. 康剑石,等.轻稀土元素La, Pr, Nd, Sm的同时光度法测定.高等学校化学学报 1983; 4:299.
4. 罗重庆.分光光度法同时测定三种数值方法的选择与比较.分析化学 1987; 15:336.
5. 刘世庆,等. Kalman滤波分光光度法同时测定多相脂质体口服液中氟尿嘧啶和尼泊金的含量.药学报 1988; 23:435.
6. Avraham s, et al. Validation of hypothesis on a data matrix by target factor analysis. Anal Chem 1984; 56:104.
7. Machael s, et al. A multivariate calibration problem in analytical chemistry solved by partial least-squares models in latent variables. Anal Chim Acta 1983; 150:61.
8. Sharaf MA, et al. Partial least-squares modeling. In: Sharaf MA, et al. 1st ed. New York: John Wiley and Sons, 1986:281~285.
9. 罗积玉,等.微机用多元统计软件.第一版.成都:四川科学技术出版社,1986:109~137.

10. 中华人民共和国药典. 二部. 一九七七年版. 北京人民卫生出版社, 1977: 77~78.
11. Sharaf MA, et al. Multicomponent analysis. In: Sharaf MA, et al. *Chemometrics*. 1st ed. New York: John Wiley and Sons, 1986: 135~139.

## APPLICATION OF RIDGE REGRESSION SPECTROPHOTOMETRY TO THE DETERMINATION OF MULTICOMPONENTS IN ASPIRIN COMPOUND TABLET

SQ Liu and B Yuan

(*Shenyang College of Pharmacy, Shenyang 110015*)

**ABSTRACT** In this paper, a ridge regression method of spectrophotometry in multiwavelength is proposed. The basic principle and computing of this method applied to multicomponent analysis were discussed. This method was applied to simultaneous determination of multicomponents in aspirin compound tablet and satisfactory results were obtained. The experiment clearly indicates that ridge regression may provide a new approach to experimental measurement of multicomponent analysis computations.

**Key words** Ridge regression spectrophotometry; Aspirin compound tablet; Aspirin; Phenacetin; Caffeine