

喹诺酮类药物色谱分析中的 人工神经网络技术

曹庭珠 蒋登高 王郑昌

(郑州工业大学化工系)

摘 要 用离子抑制色谱进行水溶液中氧氟沙星等喹诺酮类药物含量的分析。色谱分析数据用人工神经网络中误差反向传播算法进行处理,取得满意结果,为色谱定量分析提供一种有美好前景的新技术。

关键词 人工神经网络;高效液相色谱;喹诺酮类药物

中图分类号 O657

0 前言

喹诺酮类药物六十年代问世,八十年代发展迅速,该类药物的相继面市代表了一类重要的有治疗作用的新型化合物的出现,它们已作为许多老抗生素的取代物,特别是遇到耐药菌所致感染时,喹诺酮类药物更是首选药物。其应用范围不仅仅囿于抗菌,还扩展到抗人体免疫缺陷病毒及抗肿瘤方面。

喹诺酮类药物溶解度实验测定的困难在于其溶解度极低,获得准确溶解度数据的关键在于分析方法。有关喹诺酮类药物的分析方法主要有滴定法、分光光度法、比色法、液相色谱法等^[1]。我们选用高效液相色谱法进行分析。使用高效液相色谱法进行微量分析时,常出现一定的非线性响应,这时常规的色谱定量数据处理方法如主成份分析法、最小二乘法等会给结果带来一定的误差,我们用人工神经网络技术处理液相色谱分析数据。

人工神经网络(ANN)是八十年代中期迅速兴起的一门非线性科学。它是模拟人的大脑神经元记忆、推理和思维的过程,其突出优点是有效地对模型不确定的数据进行大规模非线性自适应信息处理,自动调节不同类型的非线性响应。其应用已经渗透到各个领域,并在信号处理、智能控制、模式识别、非线性化等方面取得令人鼓舞的进展^[2],在分析化学方面的应用也引人注目^[3]。本工作用人工神经网络技术中的反向传播算法处理高效液相色谱分析数据,为色谱定量分析提供一种有美好前景的新技术。

1 原理

神经元是组成人脑的基本单元^[4],相互连接组成网络,人工神经网络则是通过模拟人脑的神经网络来处理信息。单个神经元示意如图 1 所示,其中 a_i 是神经元接收到的输入信息, W_{ij} 是相互间连接权重, b_j 是神经元的输出信息, f 是非线性函数, T_j 是内部阈值。

收稿日期:1997-07-15

第一作者 女 1966 年 9 月生 硕士学位 讲师

人工神经网络算法就是给网络各种训练样本,把网络实际输出和正确目标值相比较,然后根据偏差情况修改各节点权值,使网络不断朝误差减少方向进行,直至输出值与正确目标值的偏差满足工作所需的精度。

误差反向传播算法(BP 算法)的网络结构如图 2 所示。

BP 算法的学习过程由正向传播和反向传播组成^[5]。正向传播过程是输入模式从输入层经隐含层逐层处理,并传向输出层,如果在输出层不能得到期望的输出,则转入反向传播,将误差信号沿原来的连接通路返回,通过修改各神经元的权值,使误差最小。

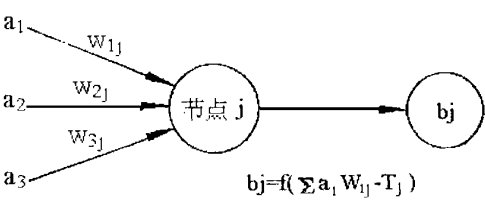


图 1 第 j 个神经元节点的结构

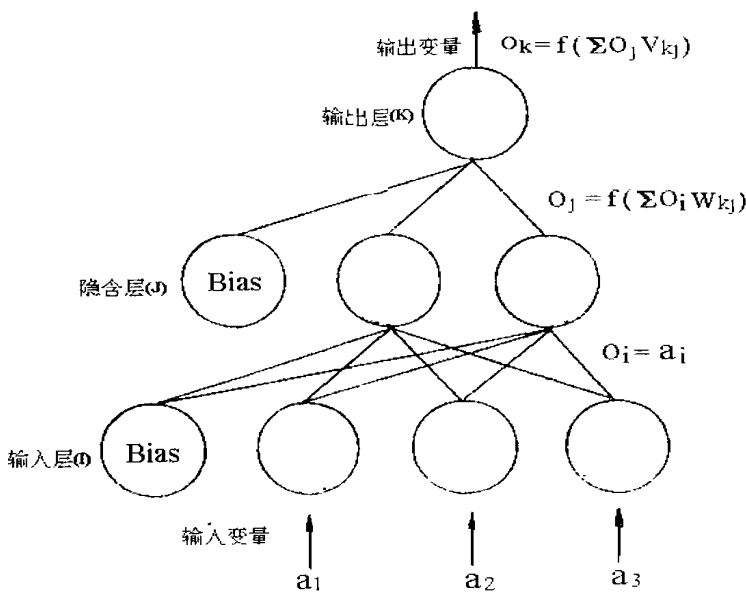


图 2 三层人工神经网络的结构

- 权值的改变方程为
- $$\Delta W_{ij}(n+1) = -\epsilon d_j^k V_j^{k-1} + \alpha \Delta W_{ij}(n)$$

(1)
- W_{ij} 是权重, V_j^k 是第 k 层单元 j 的输出, ϵ 是学习速率, α 是有助于收敛的动量。
- (1)如果 j 是输出层(第 m 层)的神经元, $k=m$, 则 y_j 是整个网络的期望输出。
- $$d_j^m = V_j^m(1 - V_j^m)(V_j^m - y_j)$$

(2)
- (2)如果 j 不是在输出层,而是在中间隐含层 k, 则:
- $$d_j^k = V_j^k(1 - V_j^k) \sum W_{jl} d_l^{k+1}$$

(3)

2 实验

2.1 仪器与试剂

日本岛津 LC-6A 型高效液相色谱仪, C-R3A 数据处理机, Pentium-100 型计算机

氧氟沙星(简称 FBA,按郑州工业大学开发的新技术合成,含量>99.9%),吡哌酸(简称 PPA,按郑州工业大学开发的新技术合成和精制,含量>99.9%),诺氟沙星(简称 FPA,河南晨曦制药厂生产,含量>99.9%),乙腈、柠檬酸等试剂为市售的分析纯,水是自制的去离子二次蒸馏水。

2.2 色谱分析条件

采用 ZORBAX-ODS C₁₈(4.6mmID×15cm)反相键合相色谱柱,以柠檬酸(0.05mol/L,用三乙胺调 pH 到 4.0)-乙腈(80:20)为流动相,流速 1.0ml/min,柱温 40℃,检测器为 SPD-6AV 紫外可见光检测器。

2.3 色谱分析

喹诺酮类药物是具有胺基和羧基的两性化合物,能在水中解离,单独以乙腈-水或甲醇-水为流动相时,会出现色谱峰滞后、拖尾严重、对称性差、分离度低和保留值不稳定等问题,故采用离子抑制色谱^[6,7]克服上述缺点。本文以三乙胺为离子抑制剂,以外标法定量,每个样重复三次,在数据处理机上同时记录下色谱峰面积和保留时间。

2.4 人工神经网络处理实验数据

本文使用的人工神经网络由输入层、隐含层和输出层组成。输入信号是色谱峰面积,输入层由三个神经元组成。隐含层中神经元的数量是一个可调参数,它说明网络的复杂性,隐含层有二个神经元。隐含层使用 S 型传递函数 $f(x)=1/(1+e^{-x/\theta})$, θ 是增益,线性及非线性应用可以容易地控制,在线性应用时,权重自动调节,使用 S 型函数中段来完成较好的线性近似,当呈现非线性响应时,权重自动调节,以使用 S 型函数的曲线部分。对于我们的定量校正应用,在输出层只使用一个神经元,即峰面积所对应的药物含量。

表 1 人工神经网络的训练参数

训练参数	数据	训练参数	数据
输入神经元	3	增益	2.0
隐含神经元	2	输入层传递函数	线性
输出神经元	1	隐含层传递函数	S 型
学习速率	0.7	输出层传递函数	线性
动量	0.9		

以三个标样所对应的峰面积及含量作为三个输入样本和相应的期望输出,以 C 语言自编的程序在 Pentium-100 型计算机上进行网络训练,训练参数见表 1,训练结果是输出各层间的权重。经过算法调整得到回响程序,利用已知权重,由样品的色谱峰面积得到药物的含量。

3 结果与讨论

- 3.1 对 FBA、FPA、PPA 水溶液标样的分析结果见表 2。
- 3.2 对于大批样品,该法预测速度快。人工神经网络训练要花费较多的时间,但训练好的神经网络在对未知样品进行预测时,仅需作少量加法和乘法,预测速度快。
- 3.3 容错能力。神经网络模型中,知识信息分布存储,每一个节点只反映问题的一个微特

征,在曲线拟合模型中,每个自变量都起重要作用。如果神经网络模型中某一节点输入不完善,影响不会那么严重。人工神经网络处理不完善问题,能比经验模型更有效地归纳,得出实质性结论。

表 2 喹诺酮类药物水溶液标样的分析结果

序号		1	2	3	平均值 — (\bar{X})	标准偏差 (S)	变异系数 (RSD%)
FBA	实测值(mg/ml)	1.147	1.144	1.147			
	原加值(mg/ml)	1.146	1.146	1.146			
	回收率(%)	100.0	99.8	100.0	99.9	0.12	0.12
FPA	实测值(mg/ml)	0.984	0.987	0.984			
	原加值(mg/ml)	0.985	0.985	0.985			
	回收率(%)	99.9	100.2	99.9	100.0	0.17	0.17
PPA	实测值(mg/ml)	0.947	0.940	0.944			
	原加值(mg/ml)	0.943	0.943	0.943			
	回收率(%)	100.4	99.7	100.1	100.0	0.35	0.35

参考文献

1 沈向忠·国外医药抗生素分册·1994.15(1):12
2 何明一·神经计算原理·语言·设计·应用·西安电子科技大学出版社
3 Jansson P A·Anal·Chem·1991.63(6):357A
4 Long J R,Gregriov V G,et al·Anal Chem·1990.62:1791
5 庄镇泉等编·神经网络与神经计算机·科学出版社·1992
6 王福安,曹庭珠等·化工学报·1996.47:615
7 Wang F A,Jiang Y L,et al·Microchemical Journal·1997

Artificial Neural Network Technique in
Chromatographic Analysis of Quinolone Medicines

Cao Tingzhu Jiang Denggao Wang Zhengchang
(Zhengzhou University of Technology)

Abstract The contents of quinolone medicines such as ofloxacin etc in aqueous solution are analyzed by ion inhibition chromatography·The data of chromatographic analysis are treated with the error back propaqtation algorithm in artificial neural network·The results are satisfactory·A good prospective new technique is provided for chromatographic quantitative analysis·

Keywords artificial neural network; HPLC; quinolone medicines