

卡尔曼滤波法同时测定复方氯唑沙宗片中 2 主药的含量

覃雄之, 梁万衡, 陈 征(广西壮族自治区龙潭医院药剂科, 柳州市 545005)

中图分类号 R927.2; R971 文献标识码 A 文章编号 1001-0408(2008)07-0540-02

摘要 目的:建立以卡尔曼滤波法同时测定复方氯唑沙宗片中氯唑沙宗和对乙酰氨基酚含量的方法。方法:分别于 248~296 nm 波长范围内每间隔 1 nm 波长测定其吸收度, 所得数据输入计算机, 用卡尔曼滤波法程序进行分析。结果:氯唑沙宗、对乙酰氨基酚检测浓度的线性范围分别为 2~20($r=0.999\ 9$)、3~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.999\ 7$); 平均回收率分别为 99.1%(RSD=1.01%)、100.3%(RSD=0.92%)。结论:本方法简便、快捷、结果准确, 可不经分离就同时测定该制剂中 2 主药的含量。

关键词 卡尔曼滤波法; 氯唑沙宗; 对乙酰氨基酚; 含量

Simultaneous Determination of Chlorzoxazone and Paracetamol in Compound Chlorzoxazone Tablets by Kalman Filter Spectrophotometry

QIN Xiong_zhi, LIANG Wan_heng, CHEN Zheng(Dept. of Pharmacy, Guangxi Longtan Hospital, Liuzhou 545005, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To determine the contents of chlorzoxazone and paracetamol in compound chlorzoxazone tablets by Kalman Filter spectrophotometry. METHODS: The absorbabilities of the two components were detected in an interval of 1nm over a wavelength range of 248~296 nm. The data obtained were computed by Kalman Filter program. RESULTS: Good linear relations were achieved when the concentration ranges of chlorzoxazone and paracetamol were 2~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.999\ 9$) and 3~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($r=0.999\ 7$) respectively; the recovery rates were 99.1%(RSD=1.01%) and 100.3%(RSD=0.92%), respectively. CONCLUSION: This method is simple, rapid and accurate, and it can be used for the simultaneous determination of 2 components in compound chlorzoxazone tablets without separation.

KEY WORDS Kalman filter spectrophotometry; Chlorzoxazone; Paracetamol; Content

复方氯唑沙宗片是一中枢性肌肉松弛及镇痛药, 主要成分为氯唑沙宗和对乙酰氨基酚, 临床用于治疗以肌痉挛性疼痛为主的各种疾病。《美国药典》22 版中采用梯度洗脱高效液相色谱(HPLC)法进行其含量测定。本文建立了卡尔曼滤波分光光度法, 不经分离就可以同时测定该制剂中 2 主药的含量。结果表明, 该方法简便、快捷、结果准确。

1 仪器与试剂

UV-2450 紫外分光光度仪(日本岛津公司); 联想扬天 4000 计算机(联想集团有限公司)。

氯唑沙宗对照品(批号:100364-200301, 含量:99.9%)及对乙酰氨基酚对照品(批号:100018-200408, 含量:99.8%)均由中国药品生物制品检定所提供; 复方氯唑沙宗片(山东鲁南贝特制药有限公司, 批号:050718、051214、060901); 水为重蒸馏水, 其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 卡尔曼滤波分光光度法原理^[1]

一个含 n 组分的体系, 通过分光光度法的测定, 在第 k 个波长 (λ_k) 处的吸收度为: $A(\lambda_k) = \varepsilon_1(\lambda_k)c_1 + \varepsilon_2(\lambda_k)c_2 + \dots + \varepsilon_n(\lambda_k)c_n + V(\lambda_k)$ 。其中, c_i ($i=1, 2, \dots, n$) 为体系中第 i 组分的浓度; $V(\lambda_k)$ 为测量噪声 (即测量误差); $\varepsilon_i(\lambda_k)$ 为第 i 组分在波长 λ_k 处的吸收系数。如令 $C = [c_1, c_2, \dots, c_n]^T$, $E(\lambda_k) = [\varepsilon_1(\lambda_k), \varepsilon_2(\lambda_k), \dots, \varepsilon_n(\lambda_k)]^T$, 则有 $A(\lambda_k) = E^T(\lambda_k)C + V(\lambda_k)$ 。根据卡尔曼滤波法原理, 有如下递推公式: $C(\lambda_k) = C(\lambda_{k-1}) + K(\lambda_k)[A(\lambda_k) - E^T(\lambda_k)C(\lambda_{k-1})]$ (式中, $K(\lambda_k)$ 为增益矩阵), 用各组分的混合标准溶液获得各测量点的 $E(\lambda_k)$, 由此计算其增益矩阵 $K(\lambda_k)$, 然后在选定的 k 个波长测定点测得试样的吸收度, 进行递推计算, 至所有测定点计算完毕, 即获得待测组分浓度的最优估计值。

2.2 对照品溶液的制备

准确称取氯唑沙宗对照品约 40 mg, 置于 100 mL 容量瓶中, 加入 0.02 mol · L⁻¹ 氢氧化钠溶液 (简称溶剂) 溶解, 定容, 即得浓度为 0.4 mg · mL⁻¹ 的氯唑沙宗对照品溶液。

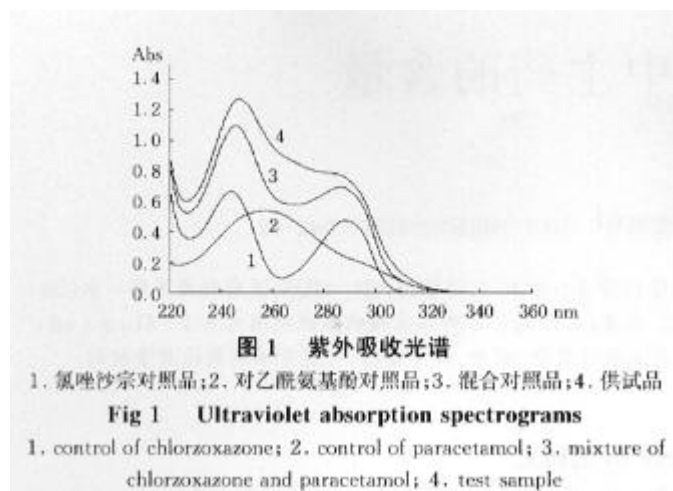
准确称取对乙酰氨基酚对照品约 50 mg, 置于 100 mL 容量瓶中, 加溶剂溶解, 定容, 即得浓度为 0.5 mg · mL⁻¹ 的对乙酰氨基酚对照品溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取复方氯唑沙宗片, 研细, 称取粉末 0.1 g, 置于 100 mL 容量瓶中, 以溶剂溶解并定容, 过滤, 取续滤液 2 mL, 置于 100 mL 容量瓶中, 以溶剂定容, 即得。

2.4 紫外吸收光谱

分别吸取 “2.2” 项下氯唑沙宗、对乙酰氨基酚对照品溶液, 以溶剂稀释制成浓度分别为 13.0、7.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。同时吸取 “2.2” 项下氯唑沙宗对照品溶液 3.0 mL、对乙酰氨基酚对照品溶液 1.4 mL, 同置于 100 mL 容量瓶中, 以溶剂定容, 即得两者的混合对照品溶液。再取 “2.3” 项下供试品溶液, 以溶剂为空白对照, 于 200~400 nm 波长范围内测定紫外吸收光谱。结果见图 1。



2.5 滤波波长范围的确定

取 “2.2” 项下氯唑沙宗、对乙酰氨基酚对照品溶液适量, 分别用溶剂稀释制成浓度为 2.0、2.4; 4.0、4.8; 7.0、8.4; 10.0、12.0; 15.0、18.0; 20.0、24.0 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液。以溶剂为空白, 在 200~320 nm 波长范围内每间隔 1 nm 波长测定各溶液的吸收度, 将结果输入计算机, 以 Visual Basic.net 编程, 在每个波长点以吸收度对浓度进行线性回归, 并计算相关系数。得到氯唑沙宗和对乙酰氨基酚的相关系数较优的区间为 248~296 nm, 并以此作为滤波波长范围。

2.6 吸收系数矩阵的建立

为优化试验而采用均匀设计^[2], 根据均匀设计表 $U_9^*(9^4)$ 配制 9 组 2 组分含量不同的混合对照品溶液。具体浓度见表 1。

表 1 混合对照品溶液中各组分浓度

Tab 1 Concentration of each component in mixed control solution

组分	混合对照品溶液中的浓度 / $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
氯唑沙宗	1.0	2.0	3.0	5.0	8.0	12.0	16.0	20.0	25.0
对乙酰氨基酚	3.0	12.0	25.0	2.0	8.0	16.0	1.0	5.0	16.0

以溶剂为空白，在 248~296 nm 波长范围内每间隔 1 nm 波长测定各溶液的吸收度，将结果输入计算机，用多元线性回归程序，逐个波长点求其吸收系数值，从而得到 $m=49$, $n=2$ 的吸收系数矩阵。

2.7 运算程序的编制

采用 Visual Studio.net 进行编程，根据卡尔曼滤波法的原理，首先根据第 1 个测定点的吸收系数得到初始估计误差协方差矩阵，由此计算出该测定点的增益矩阵及各组分在该点的估计浓度，并由以上结果计算下一个估计误差协方差矩阵，如此递推得到每一个测定点的各组分浓度。

2.8 线性关系考察

分别准确吸取“2.2”项下氯唑沙宗、对乙酰氨基酚对照品溶液 0.5、0.6；1.0、1.2；1.5、1.8；2.5、3.0；3.5、4.2；5.0、6.0 mL，分别置于 100 mL 容量瓶中，以溶剂定容，分别于 248~296 nm 波长范围内每间隔 1 nm 波长测定其吸收度，所得数据用卡尔曼滤波法程序计算含量。以测得浓度(Y)对溶液浓度(X)进行线性回归，得氯唑沙宗的回归方程 $Y=1.008X+0.045$ ($r=0.9999$)；对乙酰氨基酚的回归方程 $Y=1.001X+0.005$ ($r=0.9997$)。结果表明，两者检测浓度的线性范围分别为 2~20、3~30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.9 精密度试验

分别准确吸取“2.2”项下氯唑沙宗、对乙酰氨基酚对照品溶液各 3 mL，共 6 份，按“2.8”项下方法分别测定含量。结果， $RSD=0.46\%$ ，表明本方法精密度良好。

2.10 稳定性试验

取“2.3”项下供试品溶液 3 mL，按“2.8”项下方法分别于 0、2、4、6、8、12 h 测定含量。结果， $RSD=0.63\%$ ，表明供试品溶液在 12 h 内稳定。

2.11 回收率试验

取已知含量的复方氯唑沙宗片，研细，准确称取 5 份，每份约 0.1 g，分别置于 100 mL 容量瓶中，以溶剂溶解并定容，滤过，准确量取续滤液 4 mL，置于 100 mL 容量瓶中，分别准确加入“2.2”项下氯唑沙宗、对乙酰氨基酚对照品溶液各 4.0 mL，以溶剂定容，再准确量取 8 mL，置于 50 mL 容量瓶中，再以溶剂定容，分别于 248~296 nm 波长范围内每间隔 1 nm 波长测定其吸收度，所得数据输入计算机，用卡尔曼滤波法程序计算含量及回收率。结果见表 2。

表 2 回收率试验结果

Tab 2 Results of recovery test

组分	样品含量 /mg	加入量 /mg	测得量 /mg	回收率 /%	\bar{x} /%	RSD /%
氯唑沙宗	1.52	1.58	3.07	99.0	99.1	1.01
	1.80	1.58	3.34	98.8		
	1.67	1.58	3.18	97.8		
	1.64	1.58	3.24	100.6		
	1.85	1.58	3.40	99.1		
对乙酰氨基酚	1.94	2.03	3.95	99.5	100.3	0.92
	2.16	2.03	4.24	101.2		
	2.00	2.03	4.07	101.0		
	1.97	2.03	4.02	100.5		
	2.23	2.03	4.22	99.1		

2.12 样品含量测定

取样品 3 批, 按“2.11”项下方法测定含量, 同时与《美国药典》22 版中所载 HPLC 法测定含量比较, 结果详见表 3。经 t 检验, 结果表明, 两种方法的测定结果无显著性差异。

表 3 样品含量测定结果($n = 5$)

Tab 3 Results of content determination of samples($n = 5$)					
批号	组分	卡尔曼滤波法		HPLC法	
		相对百分含量 /%	RSD /%	相对百分含量 /%	RSD /%
050718	氯唑沙宗	97.28	0.69	97.76	0.48
	对乙酰氨基酚	100.80	1.06	100.47	0.57
051214	氯唑沙宗	98.48	0.93	98.24	0.85
	对乙酰氨基酚	98.20	0.81	97.93	0.39
060901	氯唑沙宗	98.16	0.84	97.68	0.51
	对乙酰氨基酚	99.07	0.75	99.40	0.83

3 讨论

3.1 滤波方向的选择

在 248~296 nm 波长范围内, 分别从短波至长波和从长波至短波 2 个不同方向进行滤波, 结果不同的滤波方向对样品的测定准确度和回收率没有影响。故本文选用从短波至长波的方向进行计算。

3.2 滤波波长间隔的确定

在 248~296 nm 的波长范围内, 分别选取 1、2、3 nm 波长间隔进行滤波试验, 结果发现随着波长间隔的变大滤波次数相应减少, 滤波效果亦变差, 故选用 1 nm 作为滤波波长间隔。

参考文献

- [1] 相秉仁, 安登魁. 计算药理学[M]. 北京:中国医药科技出版社, 1990:152.
- [2] 方开泰. 均匀设计与均匀设计表[M]. 北京:科学出版社, 1994:70.