

人工神经网络在药物控释系统研究中的应用

吴美珍,林一飞,范辉(浙江大学医学院附属邵逸夫医院,浙江 杭州 310016)

摘要:目的 介绍人工神经网络在药物控释系统研究中的应用。方法 查阅相关文献,总结、归纳国内外人工神经网络在药物控释系统中的应用。结果 人工神经网络能优化处方组成和工艺过程,使其在控释片剂、控释微粒以及透皮吸收中得到应用。结论 人工神经网络在设计和开发药物控释系统中具有广阔的前景。

关键词:药物控释系统;人工神经网络;处方优化

中图分类号: 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2004)04-0281-03

Application of artificial neural networks in the study of controlled release drug delivery systems

WU Meizhen, LIN Yifei, FAN Hui (Sir Run Run Shaw Hospital, College of Medical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310016, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To introduce the application of artificial neural networks (ANN) in the study of controlled release drug delivery systems. **METHOD** Consulting relevant references, summarizing and generalizing the application of ANN in controlled release drug delivery systems in and outside China. **RESULTS** Formulations and manufacturing processes can be optimized by the application of ANN, which will work in controlled release tablets, controlled release particulates and transdermal formulation. **CONCLUSION** The application of ANN has a vast prospect in the design and development of controlled release drug delivery systems.

KEY WORDS:controlled release drug delivery systems; artificial neural network; optimization of formulations

随着现代计算机信息化技术的不断发展,人工智能技术已经介入到药剂领域中,特别是人工神经网络(ANN)技术的应用尤为广泛,它是模拟生物大脑的结构和功能而构成的一种新型的信息处理系统。ANN是由类似于神经细胞的相互紧密联系的处理单元组成,这种按一定的拓扑结构组织起来的,由大量的神经单元构成的网络系统体现出很强的运算能力,具有非线性、并行性、容错性等特点。

1 模型概述

ANN有许多种类,其中最常见的一种是反向传播ANN模型(简称BP)。反向传播ANN模型有多层机构,用图1表示。

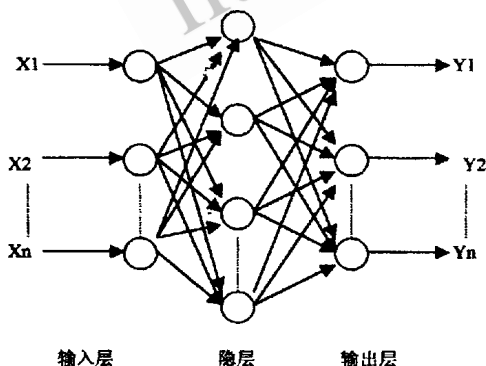


图1 神经网络结构

Fig 1 Structure of the neural network

第一层称作输入层,该层没有计算功能,仅用于输入独

立变量,如各种有意义的处方组成和工艺因素。最后一层称作输出层,用来输出对应变量的运算结果,如体外药物释放情况。隐层处在输入和输出层之间,在输入和输出层之间提供相关联系。隐层的数量取决于问题的复杂性。

构成ANN框架组成的称作人工节点。这些人工节点根据权重输入进行信息处理并输出处理结果。

2 模型的建立与训练

ANN模型通过训练过程获得。训练过程包括数据拟合到神经网络模型中。用ANN模型训练或学习是在当训练数据组(已知输入/输出数据组)或数据出现在ANN模型时处理节点间连接的权重系数的调节过程。

为了建立ANN模型,需要确定输入和输出层的节点数、隐层数量和隐层节点数。如Hussain等建立了一个开发控释骨架片的ANN模型^[1]。模型中有四个输入对应四个制剂变量,包括高分子材料的浓度,如HEC、HPC、HPMC和CMC的浓度,两个输出对应两个应答变量,释放指数和药物释放50%时的时间。训练后得到优化控释制剂的ANN模型。

为了预测持续释放微型片剂的体外溶出,应用ANN来选择最合适处方和过程变量^[2]。这个工作的目标是应用ANN检验各种因素,包括处方和过程变量的相对重要性,控制持续释放肠衣片的体外溶出。通过训练去掉认为不重要的输入来提高网络功效。ANN能排列影响从微型片中药物释放率的各种制剂和过程变量的相对重要性。这适用于释放过程的所有主要阶段。训练的ANN证明从训练过程中去

除较少相关的输入而改善 ANN 功效。

3 在药物控释系统中的应用

在药物控释系统的设计中,ANN 应用是有限的,但有一定的发展前景,如处方和生产的优化。这些应用大多集中在口服药物控释系统。

3.1 控释片剂

ANN 模型已应用在口服控释制剂的处方前分析阶段。Ebube 等^[3]建立的 ANN 模型预测了药物的物化性质,如水解性、玻璃转化温度和亲水性高分子材料的流变性以及用来制备控释骨架片的亲水性高分子材料混合物的混合。他们应用 CAD/Chem 软件(版本 5.0)研究了高分子材料混合组成和水摄取间的关系;高分子材料混合组成和高分子材料黏滞度的关系;高分子材料湿度和它们的玻璃转化温度间的关系等。结果表明,ANN 模型以低预测误差(0~8%)准确预测吸水性、玻璃转化温度和不同亲水性高分子材料的黏滞度以及它们混合物的特点。因此,一个训练的 ANN 模型在获得处方前设计要求使用水解高分子材料骨架的持续释放制剂的信息是有用的。

一些研究者已用 ANN 模型来预测和或优化控释制剂的不同类型。国内吴建军等^[4]曾应用神经网络的 BP 模型预测难溶性药物从 HPMC 骨架片中释放情况。他们选取甲氧苄胺、卡马西平、磺胺甲噁唑、茶碱作为模型药物,考察不同 pH 值、不同离子强度的溶出介质对其释药的影响,并根据神经网络 BP 模型,借助计算机运算,预测不同药物在不同溶出介质条件下的释放结果。用 BP 神经网络所建释药模型的拟合值,预测值均与实测值符合度较好。结果表明神经网络可用于预测不同药物的 HPMC 骨架片在不同溶出介质中的释放,进而有效设计和筛选处方。

Chen 等^[5]在控释制剂开发中应用了人工神经网络和药动学模拟。22 个拟交感神经药物片剂的 7 个制剂变量和 3 个其它变量(湿度、粒子大小和硬度)作为 ANN 模型输入。在 10 个不同取样时间点的药物体外累积释放百分率作为输出。ANN 模型用 CAD/Chem 软件(版本 4.6),用输入输出数据组开发和训练。ANN 模型根据两个理想的体外溶出-时间和两个理想的体内释放来预测制剂的优化组成。作者假设溶出是体内药物吸收的限速步骤,体内药物吸收分数与体外药物溶出是线性相关的。四个预测制剂中的三个显示 ANN 预测和体外观察到的释放情况是非常一致的。

Bozic DZ 等^[6]开发了优化双氯芬酸钠骨架片的一个 ANN 模型。制剂变量,包括十六醇、PVP-K30 和硬脂酸镁的浓度以及取样时间作为输入。在每一个取样时间的药物释放百分率作为输出。根据药物释放的百分率,ANN 训练模型被用来预测释放情况和优化制剂组成。

Takayama 等^[7]用 ANN 模型优化了以 Controshu (Controshu 是用乳糖淀粉和羧甲基纤维素的混合物)制备的茶碱控释片。茶碱控释片的释放为快和慢释放两部分组成。ANN 模型中,Controshu 的量,淀粉量和压力等因素作为输入量,茶碱的原始权重,快释放速率常数和慢释放速率常数作

输出量。ANN 模型预测的结果与观察值很好地一致。假设茶碱在胃肠道的释放速度等于吸收速度,那么快释放部分的速率常数和慢释放部分的速率常数即作为吸收速率常数。血浆浓度是根据茶碱的药动学参数模拟的。根据模拟血浆浓度选择释放优化参数。

Ibric 等^[8]应用 ANN 对以 Eudragit L100 制备的阿司匹林缓释片进行了优化。在 10 个阿司匹林骨架片中, Eudragit L100 的量和压力作为输入。4 个不同取样时间的体外溶出情况作为输出。研究观察结果表明药物释放率在这些被研究的制剂间相差比较大,完成溶出需用 5h 到 10h 以上不等。通过 ANN 预测优化的片剂是由 5% Eudragit L100 制成的阿司匹林骨架片,片剂的硬度是 60N。结果表明,优化制剂的预测和实验观察得到的药物释放情况无差别,说明 ANN 模型对缓释制剂的开发有一定的潜力。

3.2 控释微丸和微球

Peh 等^[9]开发几个 ANN 模型用来预测用微晶纤维素(MCC)和单硬脂酸甘油酯(GMS)制备的控释茶碱微丸的溶出情况。应用 NEURAL 程序,4 个输入变量,1 个输出变量,制剂中 MCC、GMS 的含量,取样时间和两个近邻时间点释放率的差值用作输入,每个取样点的药物释放百分率用作输出。实验表明相似性很好。

以溶媒蒸发法制备丙烯酸微球时,Yuksel 等^[10]应用 ANN 进行制剂变量优化选择。三个变量,分散剂(硬脂酸蔗糖)浓度、乳化系统搅拌速率和 Eudragit RS-L 的比例选作输入变量;微球的粒子大小和 T63.2 时药物释放率作输出变量。十三个模型制剂用于训练模型,另外四个制剂用以检验 ANN 模型的预测能力。结果表明 ANN 模型能提供灵活精确的方法来研究制备过程和处方因素。

3.3 透皮制剂

傅旭春^[11]用神经网络法预测药物在体透过人皮肤的渗透性。以正辛醇/水分配系数($\log P$)、分子体积(V)、氢键酸度($\Sigma\alpha_2H$)和氢键碱度($\Sigma\beta_2H$)等理化参数作为输入,以药物在一定时间内在体透过人皮肤的透过比的对数值(R ,透过量/未透过量)作为输出,建立起合适的 BP 神经网络。结果,17 个药物在一定时间内在体透过人皮肤的透过比的神经网络计算值和实测值均相当符合。这表明用 BP 神经网络法可以较好地预测药物在体透过人皮肤的渗透性。

Takayama 等^[12]应用 ANN 来优化 ketoprofen 透皮水凝胶,其中 *O*-ethylmenthol (MET) 作经皮吸收促进剂。乙醇和 MET 的量用作输入。穿透率(R_p)、滞后时间(t_L)和总穿透值(TIS)选作输出。应用 ANN 优化值制备水凝胶后加以评估,其结果和预测结果吻合得很好。

4 展望

ANN 模型具有一定的局限性,如为了获得一个可靠和训练的 ANN 模型,需要大量的训练数据和时间用于训练。所以前期工作,像实验设计和数据收集可能很耗时。但是 ANN 作为一种综合信息处理和模拟技术,在多因素、多水平、非线性情况下设计和优化控释制剂已显示出强大的优越

性。很好地掌握 ANN 这项技术,使在不久的将来能开发出使用更方便更强大的 ANN 软件包,在控释药物释放系统的设计和开发中得到更好地应用。

参考文献

- [1] Hussain AS, Yu XQ, Johnson RD. Application of neural computing in pharmaceutical product development[J]. Pharm Res, 1991, 8(10):1248.
- [2] Leane MM, Cumming I, Corrigan OI. The use of artificial neural networks for the selection of the most appropriate formulation and processing variables in order to predict the *in vitro* dissolution of sustained release minitabets[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2003;4(2):E26.
- [3] Ebube NK, Owusu Ababio G, Adeyeye CM. Preformulation studies and characterization of the physicochemical properties of amorphous polymers using artificial neural networks[J]. Int J Pharm, 196(2000)27.
- [4] 吴建军, 梁文权, 魏晓红, 等. 神经网络在预测难溶性药物从 HPMC 骨架片中释放的应用[J]. 中国药学杂志, 2002, 37(10):758.
- [5] Chen Y, McCall TW, Baichwal AR, *et al.* The application of an artificial neural network and pharmacokinetic simulations in the design of controlled release dosage forms[J]. J Controlled Release, 1999, 59(1):33.
- [6] Bozic DZ, Vrecer F, Kozjek F. Optimization of diclofenac sodium dissolution from sustained release formulations using an artificial neural network[J]. Eur. J. Pharm. Sci., 1997, 5(3):163.
- [7] Takayama K, Morva A, Fujikawa M, *et al.* Formula optimization of theophylline controlled release tablet based on artificial neural networks[J]. J Controlled Release, 2000, 68(2):175.
- [8] Ibric S, Jovanovic M, Djuric Z, *et al.* Artificial neural networks in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit L 100 as matrix substance[J]. AAPS Pharm-SciTech, 2003, 4(1):E9.
- [9] Peh KK, Lim CP, Quek SS, *et al.* Use of artificial neural networks to predict drug dissolution profiles and evaluation of network performance using similarity factor[J]. Pharm Res, 2000 17(1):1384.
- [10] Yuksel N, Baykara T. Modelling of the solvent evaporation method for the preparation of controlled release acrylic microspheres using neural networks[J]. J Microencapsulation, 2000, 17(5):541.
- [11] 傅旭春. 用神经网络法预测药物在体透过人皮肤的渗透性[J]. 浙江大学学报(医学版), 2003, 32(2):152.
- [12] Takayama K, Takahara J, Fulikawa M, *et al.* Formula optimization based on artificial neural networks in transdermal drug delivery[J]. J Controlled Release, 1999, 62(1-2):161.