

人工神经网络预测 HPMC 缓释片中易溶性药物的释放

范彩霞^{1,2}, 梁文权², 陈志喜³, 喻泽兰¹ (1. 湘南学院药理教研室, 湖南 郴州 423023; 2. 浙江大学药学院, 杭州 310031; 3. 湘南学院附属医院, 湖南 郴州 423023)

摘要:目的 应用 BP 人工神经网络模型预测水溶性药物从 HPMC 缓释片中的释放。方法 以 6 种不同溶解性的水溶性药物 (对乙酰氨基酚、氧氟沙星、盐酸环丙沙星、乳酸左氧氟沙星、多索茶碱、氯苯那敏、维拉帕米) 为模型药物, 设计 62 个处方, 其中前面 55 个处方作为训练处方, 另外 7 个处方作为验证处方, 压制 HPMC 缓释片, 进行释放度检查。以溶解度、载药量、HPMC 的量、HPMC 的固有黏度、MCC 的量、PVP 的浓度和药物溶出仪的转速作为自变量, 药物在各个取样时间点的累积释放量作为输出, 建立 BP 人工神经网络模型, 并与响应面法进行对照, 通过线性回归法和相似因子法比较人工神经网络和响应面法的预测能力, 借助三维图说明各个变量对药物释放的影响。结果 线性回归和相似因子法表明人工神经网络较响应面法的预测值与实际测定值更吻合, 更能充分地说明单因素对药物释放的影响规律。结论 人工神经网络可以代替响应面法处理 HPMC 缓释片处方设计中的不同溶解度的水溶性药物的多因素多响应的非线性问题而且可以推广到别的制剂设计中。

关键词:人工神经网络; 响应面法; 水溶性药物; 羟丙甲基纤维素; 缓释片; 线性回归; 相似因子

中图分类号: R965.2 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2007)01-0009-04

An Artificial Neural Network to Predict Water Soluble Drug Release from HPMC Sustained Release Tablet

FAN Cai-xia^{1,2}, LIANG Wen-quan², CHEN Zhi-xi³, YU Ze-lan¹ (1. Department of Pharmacology, Xiangnan University, Chenzhou 423023, China; 2. College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China; 3. Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou 423000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To use an artificial neural network(ANN) to predict water soluble drug release from HPMC matrix tablets. **METHODS** 62 formulations of six water soluble model drugs with different solubility(atlachlor, verapamil, hydrochloric ciprofloxacin, doxofylline, paracetamol, lactic acid Levofloxa) were prepared. The solubility of drug, the amount of loading drug, the amount of HPMC, the intrinsic viscosity of HPMC, the amount of MCC and the stirring speed of dissolution machine were regarded as casual variable (inputs) while the accumulated drug release in each sampling time were used as response variables(outputs), The 55 formulation in 62 preparation were used as trained data set, while the other formulations were used as the validating data sets(response variables), The series of response variables and casual variables were used as tutorial data for ANN to train BP network and use the trained network to predict drug release. Combined with 3-dimension diagram, we illustrated the influence of each variable on drug release. **RE-**

作者简介: 范彩霞, 女, 硕士, 讲师, Tel (0735) 2321868; E-mail: mydream0509@sohu.com

SULTS The linear regression equation parameter and the seminary factors showed, compared with RSM, the predicted values by ANNs were closer to the observed values both of the training data set and the validating data set. **CONCLUSION** ANN is an efficient way to deal with multi-variable-multi-objective question in designing HPMC sustained release tablets formulation with different water-soluble drug, and it can be widely applied in fomulation design.

KEY WORDS: artificial neural network; response surface methods; water-soluble drug; HPMC; sustained-release tablets; linear regression; similar factors

羟丙甲基纤维素 (HPMC)缓释骨架片以其制备工艺简单和缓释效果好而被广泛应用。影响药物释放的因素多而复杂, HPMC用量、黏度和粒度、载药量、药物溶解度、制片方法、片子的表面积、体积比及其他辅料性质、用量、释放度检查方法、药物溶出仪的转速、释放介质的 pH值、离子强度等为影响释放的主要因素,而压片压力、片子的脆碎度、润滑剂的用量性质等对药物的释放影响小,可忽略。各个变量和药物的释放度并不存在线性关系,缓释制剂的处方设计一般还停留在经验阶段,需要大量的处方筛选。对于处理非线性问题的响应面法 (RSM),由于二元拟合的限制,预测结果不理想,而且计算复杂,因此在处理多因素、多响应非线性问题中受到限制。人工神经网络是模拟生物神经网络的某些结构和功能的计算机信息处理技术,在处理非线性问题上以其计算简单,预测准确得到广泛的应用。笔者以不同溶解度的水溶性药物为模型药物,药物的溶解度、载药量、HPMC的量、HPMC的固有黏度、填充剂微晶纤维素 (MCC)量、黏合剂浓度、药物溶出仪的转速作为输入变量,药物在各个时间点的累积释放量作为输出变量,建立人工神经网络模型与响应面法对照,分别用线性回归和相似因子法比较两者的预测能力,借助三维图直观说明各个因素对药物释放的影响。

1 实验试剂和仪器

对乙酰氨基酚 (浙江温州制药厂), 氧氟沙星 (浙江新昌制药厂), 盐酸环丙沙星 (浙江新昌制药厂), 乳酸左氧氟沙星 (浙江新昌制药厂), 多索茶碱 (浙江新昌制药厂), 氯苯那敏 (扑尔敏, 浙江民生制药厂), 维拉帕米 (意大利进口, 970407), 羟丙甲基纤维素 (HPMC, methocel, K4M, K15M 美国 Dow公司), PVP K30 (上海伯奥生物科技有限公司), 糊精 (浙江海宁淀粉制品厂), 硬脂酸镁 (浙江省湖州食品化工联合公司)。浓盐酸, 氢氧化钾, 磷酸二氢钾, 无水乙醇均为分析纯。RCZ-8A 智能药物溶出仪 (天津大学无线电厂) FA1004 电子天平 (上海天平仪器厂), 硬度测定仪 (上海药检仪器厂), ZDY-8 重型单冲压片 (上海远东机制药机械厂) TU-1800 紫外可见分光光度计 (北京精密仪器厂) THZ-8Z 恒温振荡仪 (上海跃进医疗器械厂), DHG-9123A 鼓风干燥箱 (上海益恒试验仪器有限公司)。CPU686 个人电脑 MAT-LAB 6.5 软件包。

2 实验方法

2.1 溶解度的测定

称取上述原料药, 加适量水, 于 37℃ 恒温振荡器中震荡, 于 24, 30, 36, 42, 48h 取样, 并迅速过滤, 取续滤液稀释至适当的浓度, 分别于各自的检测波长测定吸收度 A, 直至取样

前后吸收度误差 $\leq 1\%$, 代入上述的标准曲线求溶解度。

2.2 HPMC 骨架片的制备

将原料和各个辅料均过 100 目筛, 按处方称取药物及各个辅料混合均匀, 按处方规定加入不同浓度的 PVP 的 75% 乙醇溶液, 制软材, 并过 24 目筛, 制湿颗粒, 于 60℃ 干燥 2h, 得干颗粒, 精密称定, 加入 1% 硬脂酸镁混匀, 用 11mm 的单冲机压片, 片重恒定为 0.35g, 硬度保持为 (5 ± 0.5) kg。

2.3 释放度测定

参照中国药典 2000 版释放度测定法 (第一法), 以转篮法进行释放检查, 具体的实验条件如下: 溶出介质是脱气处理的蒸馏水 1000mL, 温度为 (37 ± 0.5) °C, 转速按处方规定要求。分别在 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12h 取样 5mL, 补充等量等温介质, 样液经 0.45 μ m 的微孔滤膜过滤, 弃去初滤液, 取续滤液用水稀释至适当的浓度, 在各自的检查波长测定吸收度, 按标准曲线方程计算药物的浓度和药物在各个时间点的累积释放量。

2.4 处方设计

选取对乙酰氨基酚、多索茶碱、维拉帕米、盐酸环丙沙星、扑尔敏为模型药物, 将每个药物均以载药量 (0.15, 0.20, 0.25g)、HPMC 的量 (0.03, 0.05, 0.07, 0.08g)、HPMC 的固有黏度 (7.5, 9.25, 11 dL/g)、MCC 的量 (0, 0.04, 0.06, 0.08g/片)、黏合剂 PVP 的浓度 (0%, 4%, 8%)、转速 (50, 100, 120 r/min) 作为因素, 采用 $U_{11}(11^0)$ 和 $U_{11}(11^0)$ 结合进行均匀设计, 得到 55 个处方作为训练处方, 另外分别以扑尔敏, 多索茶碱, 维拉帕米, 对乙酰氨基酚, 乳酸左氧氟沙星为模型药物, 改变各个变量, 设计了 7 个处方作为验证处方。

2.5 人工神经网络的训练

将药物的溶解度、载药量、HPMC 的量、HPMC 的固有黏度、MCC 的量、PVP 的浓度、药物溶出仪的转速作为输入, 均转化为 [0, 1] 的范围, 将药物在各个取样时间点的累积释放量作为输出, 将前面的 55 个处方作为训练处方, 后面的 7 个处方作为验证处方, 经训练选择隐含层为 1 层, 隐含节点数为 24 个, 叠迭次数为 10000 次, 训练函数为 TRAINBR, 性能函数为 MSEGRE。得到理想的人工神经网络模型。

2.6 响应面法多元二次方程的拟合

将药物的溶解度 (X_1)、载药量 (X_2)、HPMC 的量 (X_3)、HPMC 的黏度 (X_4)、MCC 的量 (X_5)、PVP 的浓度 (X_6)、溶出仪的转速 (X_7) 的取值范围转化到 [0, 1], 将上述 55 个处方的变量整合为自变量的矩阵, 各个时间点的释放量分别转化为一列列向量 $Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}$ 作为应变量, 将各个应变量对各个自变量进行多元二次

回归,得到每个响应的多元二次回归方程。

2.7 比较神经网络和响应面法的预测能力

2.7.1 线性回归法

将训练和验证处方的各个输入变量输入已经训练好的人工神经网络模型和已经拟合好的多元二次方程中分别得到预测结果,分别将训练处方和验证处方中的实际测定值与 ANN和 RSM法的预测值转化均转换成列向量,将 ANN和 RSM预测值在 95%可信水平的基础上,分别对实际测定值进行线性回归,求回归方程并绘制对应的回归曲线图。

2.7.2 用相似因子法比较 ANN和 RSM对验证处方的预测能力

用近年来为 FDA所推荐的相似因子法比较药物释放度的实测值与神经网络和响应面法预测值,相似因子法计算公式如下:

$$f_i = 50 \times \log \left| 1 + (1/n) \sum_{j=1}^n |R_j - T_j|^{-0.5} \right| \times 100$$

n 代表取样点数, R_j 和 T_j 分别代表 t 时间对照和预测结果的累积释放量,当 f_i 值在 50 ~ 100时,可认为两条释放曲线是相似的,越接近 100,相似程度越大。

3 实验结果和讨论

3.1 药物的溶解度

根据溶解度测定方法求得上述 6种药物的溶解度,多索茶碱、盐酸环丙沙星、扑尔敏、维拉帕米、对乙酰氨基酚、乳酸左氧氟沙星的溶解度(C_s ,单位为 mg/mL)分别是 44.21, 57.22, 917.8, 214.1, 16.14, 242.0。

3.2 各个响应变量和自变量的多元二次方程

将药物在各个时间点的累积释放量($Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, Y_9, Y_{10}, Y_{11}, Y_{12}$)对各个自变量($X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$)进行多元二次回归,得到的回归方程,并将各个输入变量分别输入到对应的多元二次方程中,求得对应的结果。

3.3 比较神经网络和响应面法的预测能力

3.3.1 线性回归结果

在 95%可信条件下,训练、验证处方预测和实际测定之间的关系如下, Y_1 为 ANN预测值, Y_2 为响应面法预测值, X 为实际测定值。

训练数据 ANN预测值和实测值之间的关系 $Y_1 = 0.9724X + 0.01564, R^2 = 0.9748$;验证数据 ANN预测值和实测值之间的关系 $Y_1 = 0.954X + 0.009062, R^2 = 0.9671$;训练数据 RSM预测值和实测值之间的关系 $Y_2 = 0.9652X + 0.01951, R^2 = 0.9651$;验证数据 RSM预测值和实测值之间的关系 $Y_2 = 0.9353X + 0.08257, R^2 = 0.9665$ 。

从上述回归方程可见,无论是训练处方还是验证处方,神经网络预测值与实测值回归方程的斜率 k 和相关系数均比响应面法预测值与实测值回归方程的对应参数更接近 1。

3.3.2 用相似因子 f_i 评价神经网络和响应面法的预测能力

由表 1可见,7个验证处方的相似因子均大于 60,说明预测值和实际测定值药物释放没有显著差异,但是神经网络的相似因子除处方 5外,均大于 70,说明神经网络的预测更佳。见表 1。

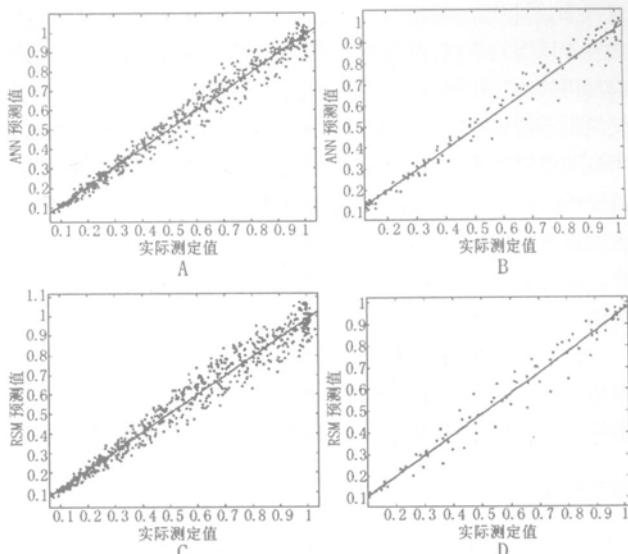


图 1 预测数据和实际测定值之间的关系

Fig 1 The correction of the predicted values and observed values

A: 训练数据 ANN预测值和实测值之间的关系; B: 验证数据 ANN预测值和实测值之间的关系; C: 训练数据 RSM预测值和实测值之间的关系; D: 响应面法预测值和实际测定值之间的关系。· 以实测值为自变量,预测值为应变量所得的散点图; — 在 95%可信基础上,预测值和实测值线性回归图

A: The correction of the predicted values by ANN and the observed values for training data set; B: The correction of the predicted values by ANN and the observed values for validating data; C: The correction of predicted values by RSM and the observed values for training data set; D: The correction of predicted values by RSM and the observed values for validating data set. · The diffused point diagram of predicted values and observed values; — Based on 95% confidence limit, the regression line of predicted value and observed values

表 1 7个处方的相似因子

Tab 1 The similarity factors for 7 validating formulations

处方	RSM	ANN
1	69	72
2	77	80
3	70	80
4	71	73
5	62	71
6	67	73
7	75	77

4 讨论

通过线性回归法和相似因子法比较神经网络和响应面法的预测能力,结果表明神经网络的预测值比响应面法的预测值与实测值更吻合,说明神经网络的预测能力较响应面法强。

利用神经网络进行预测药物释放辅助 HPMC缓释片处方设计中,我们不能将所有的因素均加以考察,考察因

素增多,必将增加神经网络训练和计算的复杂性,如必须增加神经网络的节点,使计算变得复杂,训练耗时并影响人工神经网络的泛化能力,从而影响人工神经网络的预测能力,使结果不理想。因此必须先查阅文献或是经过预实验确定考察的主要因素。人工神经网络预测药物释放其结果的准确性还依赖于所选择每个训练处方的数据的代表性,必须包含所要考虑的水平而且要比较的分散。验证处方每个因素取值必须在训练处方范围内,否则预测的准确性将下降。

人工神经网络在处理不同水溶性药物缓释片处方设计中的多目标多响应的问题的成功经验也可以推广到别的剂型的开发中去,只要是各个变量的重现性好,结果可靠。

参考文献

- [1] The Dow Chemical Company. Using methocel cellulose ethers for controlled release of drugs in hydrophilic matrix system [DB/OL]. <http://www.dow.com/methocel> 2002-11-6 /2003-11-7
- [2] The Dow Chemical Company. Methocel cellulose ethers technical handbook [DB/OL]. <http://www.dow.com/methocel> 1996-6-

17/2003-11-7

- [3] PHILIP KS, JOHN CRN, SKOUG W. Effect of formulation variable on drug and polymer release from HPMC-bases matrix tablets [J]. *Int J Pharm*, 1996, 142(1): 53.
- [4] SOLTERO R, KRAILLER R, CZEISLER J. The effect of pH, ionic concentration and Ionic species of dissolution media on the release rates of quindine gluconate sustained release forms [J]. *Drug devel industl pham* 1991, 17(1): 113.
- [5] WEI X H, WU J Z, LIANG W Q. Application of an artificial neural network in the design of sustained release tablets [J] *Acta Pharm Sinica*(药学报), 2001, 36(9): 690-694.
- [6] YE T, WEI X H, LIANG W Q, et al. Application of neural network in predicting the release of insoluble drug from HPMC matrix tablets [J]. *Chon Pharm J*(中国药学杂志), 2002, 37(10): 758-760.
- [7] TAKAHARA J, TAKAYAMA K, NAGAI T. Multi-objective simultaneous optimization technique based on an artificial neural network in sustained release formulations [J]. *J Controlled Release*, 1997, 49(1): 11.

收稿日期: 2006-04-19