

Primena veštačkih neuronskih mreža u formulaciji farmaceutskih preparata

**Svetlana Ibrić*, Marijana Knežević,
Jelena Parojčić, Zorica Đurić**

Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Vojvode Stepe 450,
11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Primena neuronskih mreža kao jedne od tehnologija veštačke inteligencije predstavljaju savremeni pristup rešavanju kompleksnih problema formulacije farmaceutskih preparata. Veštačke neuronske mreže su kompjuterski programi dizajnirani da simuliraju neke od funkcija ljudskog mozga u cilju rešavanja različitih problema gde klasične metode ne daju zadovoljavajuće rezultate.

Osobine lekovitih preparata određene su odnosom i vrstom aktivne i pomoćnih komponenti, kao i uslovima proizvodnje. Iako veza između količine i odnosa pomoćnih materija, procesnih uslova i osobina proizvoda može biti poznata, retko može biti kvantifikovana. Primena veštačkih neuronskih mreža predstavlja novu dimenziju u formulaciji lekovitih preparata zbog jedinstvenih prednosti, kao što su nelinearnost, sposobnost modelovanja i optimizacije uz mali broj eksperimenata.

Veštačke neuronske mreže su uspešno primenjene u dizajniranju sastava farmaceutskih preparata, optimizaciji procesa proizvodnje, obezbeđivanju i kontroli kvaliteta, predviđanju stabilnosti farmaceutskih preparata, *in vitro* ispitivanju brzine oslobađanja aktivne supstance iz farmaceutskog oblika i *in vitro/in vivo* korelaciji.

Sa razvojem novih, moćnih softverskih paketa prilagođenih korisniku predviđa se i sve veća primena veštačkih neuronskih mreža pri dizajnu i razvoju novih farmaceutskih preparata, kao i za brzu i jednostavnu procenu njihove stabilnosti, bezbednosti i efikasnosti uz istovremeno znatno smanjenje troškova.

Ključne reči: Veštačke neuronske mreže, formulacija farmaceutskih preparata, optimizacija procesa proizvodnje

* Autor za korespondenciju: e-mail: ibric@beotel.net

Uvod

Logika i sposobnost induktivnog razmišljanja čine ljudski mozak superiornijim i od najsavršenijeg računara. Kao rezultat težnje čoveka da proizvede softvere koji bi poput ljudskog mozga bili u stanju da na inteligentan način rešavaju složene, sofisticirane probleme nastala je veštačka inteligencija.

Veštačke neuronske mreže (VNM) su kompjuterski programi dizajnirani da simuliraju neke od funkcija ljudskog mozga kao što su: učenje, sposobnost generalizacije i donošenje zaključaka iz stečenog iskustva (1).

Osobine lekovitih preparata određene su odnosom i vrstom aktivne i pomoćnih komponenti, kao i uslovima proizvodnje. Iako veza između količine i odnosa pomoćnih materija, procesnih uslova i osobina proizvoda može biti poznata, retko može biti kvantifikovana. Primena veštačkih neuronskih mreža predstavlja novu dimenziju u formulaciji lekovitih preparata zbog jedinstvenih prednosti kao što su: nelinearnost, sposobnost modelovanja i optimizacije uz mali broj eksperimenata. Osnovni princip koji je preuzet iz prirode jeste da nervni sistem obradu informacija obavlja uz pomoć jednostavnih procesnih jedinica-neurona. Drugi princip preuzet iz prirode je njegova sposobnost da uči. Veštačke neuronske mreže se ne programiraju, one se uče tako što im se predstavi izvesni broj primera rešenih problema. Koristeći različite algoritme za učenje one uočavaju veze i šablone unutar grupe podataka koja im se prezentuje i na taj način stiču sposobnost da predvide odgovore na nove eksperimentalne uslove. Upravo sposobnost neuronskih mreža da generalizuju problem predstavlja jedan od najjačih motiva za istraživanja u ovoj oblasti (2).

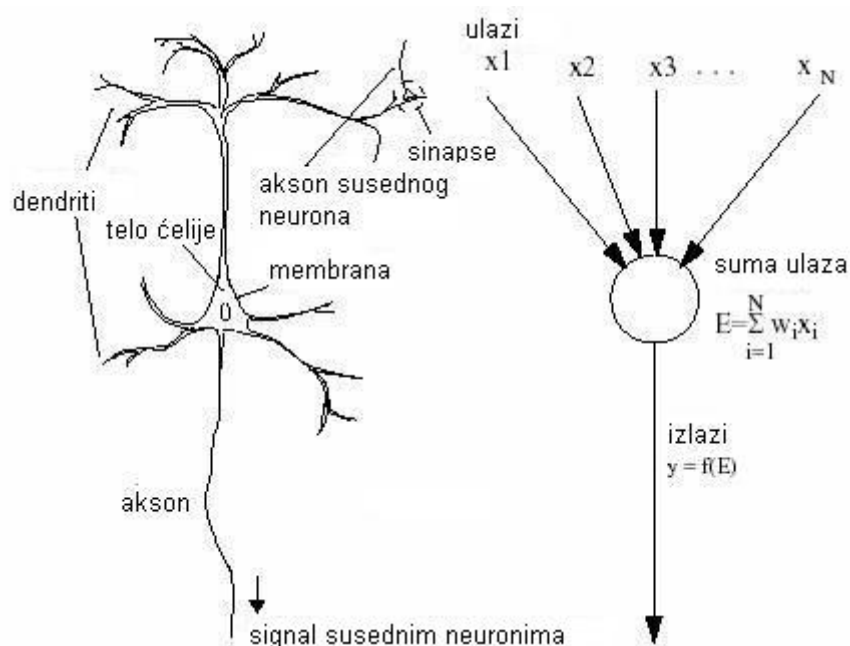
Do nedavno su se u pristupu formulaciji koristile statističke tehnike, kao što je metodologija površine odgovora (Response Surface Methodology - RSM) bazirana na polinomialnoj regresiji. Međutim, ovakav pristup optimizaciji procesa može biti veoma komplikovan i često ne daje zadovoljavajuće rezultate. U cilju prevazilaženja ograničenja klasičnih statističkih metoda sve više se koriste veštačke neuronske mreže. U situacijama kada nije određena funkcionalna zavisnost između ulaza (nezavisno promenljivih) i izlaza (zavisno promenljivih) modeli VNM pokazuju bolju sposobnost predviđanja u poređenju sa RSM pristupom, što ih čini veoma korisnim za razvoj novih formulacija lekovitih preparata (3).

Neuronske mreže

Budući da su veštačke neuronske mreže inspirisane strukturom nervnog sistema, važno je napraviti paralelu između bioloških i veštačkih neurona.

Osnovni element nervnog sistema je neuron ili nervna ćelija. Neuron preko dendrita prima signale od drugih neurona, u telu ćelije vrši integraciju ulaznih signala i generiše izlazni signal koji preko aksona i sinapsi vodi na ulaze drugih neurona. Veštački neuroni obrađuju informacije bazirajući se na težini ulaza (w) i koriste transferne funkcije da bi dali izlazne veličine. Analogija sa prirodnim neuronima je lako uočljiva (Slika 1). Funkcijom E simulira se osobina tela nervne ćelije da sumira ulazne signale, dok w_i predstavlja uticaj sinapsi. Funkcijom $y(E)$ definiše se uticaj aktivacionog signala na izlazni signal neurona i naziva se aktivacionom ili transfernom funkcijom.

Veštačka neuronska mreža se formira od većeg broja neurona povezujući izlaze jednih sa ulazima drugih.



Slika 1. Uporedni prikaz prirodnog i veštačkog neurona
Figure 1. Biological vs artificial neuron

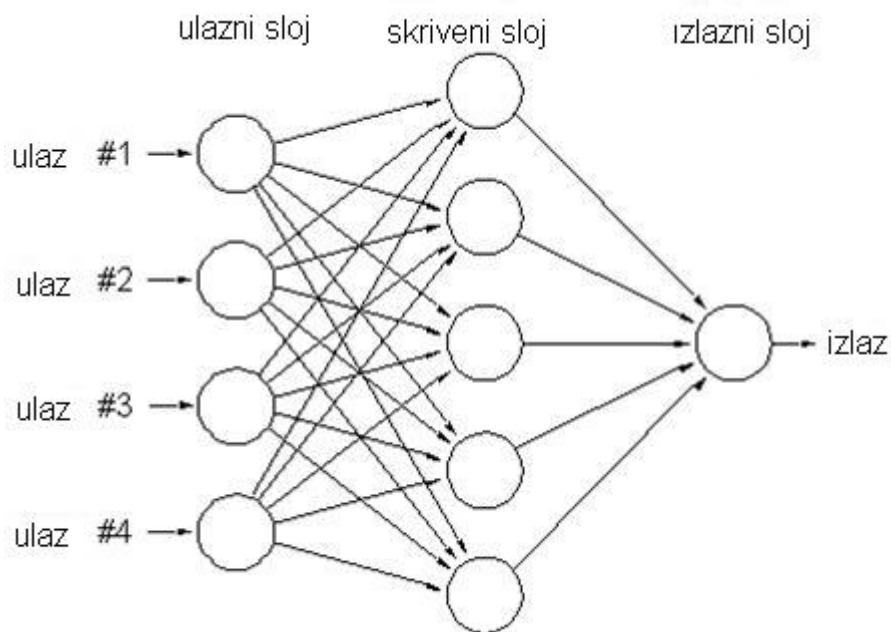
Arhitektura veštačkih neuronskih mreža

U prirodnom nervnom sistemu nije uobičajena uređenost u povezivanju nervnih ćelija. Međutim, izvesni ograničavajući faktori kao što su procedure za učenje i konkretne primene diktiraju strukture veštačkih neuronskih mreža. Zbog toga veštačke mreže ipak poseduju izvesnu uređenost u svojoj topologiji. Izvestan broj neurona predstavlja vezu mreže sa radnom okolinom. Ulazni neuroni prihvataju informacije iz sredine, dok izlazni generišu signale za određene akcije. Ostali neuroni nisu direktno vezani za okruženje, nazivaju se skriveni i služe za internu interpretaciju informacija o radnom okruženju. Veze između neurona u mreži mogu biti nepovratne ili povratne. Pri nepovratnom povezivanju neuroni u mreži ne formiraju krugove za razliku od povratnih neuronskih veza, gde izlaz jednog neurona vodi na ulaze svih, pa i na ulaz tog neurona. Po svojoj strukturi, povratne mreže su bliže prirodi. Povratne veze u nervnom sistemu su pravilo, a ne slučajnost. Međutim, nepovratne mreže daju zadovoljavajuće rezultate pri rešavanju široke klase problema, a pri tom su procedure za njihovo učenje jednostavnije i brže.

Najpoznatija arhitektura nepovratnih mreža je slojevita mreža u kojoj su neuroni organizovani tako da formiraju slojeve (Slika 2). Na ulaz jednog neurona dovode se izlazi svih neurona iz predhodnog sloja, a njegov izlaz se vodi na ulaze svih neurona u narednom sloju, dok između neurona u istom sloju ne postoji povezanost. Signali se kroz ovakvu mrežu prenose samo u jednom smeru od ulaza ka izlazu.

Prvi sloj se naziva ulazni sloj i nema sposobnost generisanja podataka. On služi za prenos ulaznih vrednosti, kao na primer, različitih podataka o formulaciji i faktorima procesa prvom skrivenom sloju. Poslednji sloj služi za procesuiranje izlaznih vrednosti zavisnih promenljivih kao što je npr. *in vitro* profil oslobađanja leka i zove se izlazni sloj. Između ova dva sloja nalaze se skriveni slojevi koji služe za njihovo povezivanje. Složenost problema određuje broj neurona skrivenog sloja. U nekim slučajevima, pri rešavanju jednostavnih problema, dovoljan je samo jedan sloj za tačno predviđanje.

Da bi se izgradio jedan model VNM prvo treba definisati arhitekturu mreže što podrazumeva broj neurona u ulaznom i izlaznom sloju, broj skrivenih slojeva kao i broj skrivenih neurona. Broj ulaznih i izlaznih promenljivih određuje se na osnovu problema koji treba sagledati. Najvažnije pitanje pri izgradnji modela VNM je koliko skrivenih neurona upotrebiti što najviše zavisi od složenosti problema, broja podataka koji se koriste za učenje i potrebnom preciznošću predviđanja, koja takođe mora biti definisana.



Slika 2. Višeslojna arhitektura veštačkih neuronskih mreža
Figure 2. Artificial neural network with multi-layered architecture

Nedovoljan broj skrivenih slojeva i neurona umanjuje sposobnost učenja mreže, dok previše slojeva ili neurona u mreži može dovesti do memorisanja seta ulaznih podataka ili prouzrokovati pojavu koja se označava kao preučenosť mreže (4).

Učenje (trening) veštačkih neuronskih mreža

Učenje neuronskih mreža odvija se tako što se na ulaz mreže dovode signali iz radne okoline, a ona na takvu pobudu na svojim izlazima generiše signale koji se vraćaju u sredinu. Od naučene mreže se očekuje da na određenu pobudu reaguje korektno.

Nakon konstruisanja mreže određene arhitekture, učenje mreže se odvija promenom težine veza, tako što na delovanje sredine neuronska mreža reaguje promenom svojih sinapsi. Pravila za te promene nazivaju se procedurama za učenje i predstavljaju značajan faktor pri projektovanju neuronskih mreža. Cilj procedure za učenje je da se razlika između stvarnog i mrežom predviđenog izlaza svede na minimum, tj. da se greška mreže svede na minimum.

Učenje može biti nadgledano ili nenadgledano.

U postupku nadgledanog učenja mreži se prezentuje pobuda i korektan odziv koji se od nje očekuje. Za određivanje željenog tj. tačnog odziva zadužen je učitelj ili supervizor. Stvarni odziv mreže se upoređuje sa željenim, a mera odstupanja se vraća proceduri za učenje. Na osnovu ove greške procedura učenja vrši promenu parametara mreže težeći da minimizira razliku ova dva odziva.

Kod nenadgledanog učenja ne postoji supervizor, pa time ni željeni odziv mreže. Od mreže i procedure učenja se očekuje da same uoče pravilnost u ulaznim podacima i da definišu korektan odziv.

Odnos učenja mreže i njene eksploatacije se može regulisati na dva načina. Prvi je takozvano *off-line* ili laboratorijsko učenje. Mreža se obučava van sredine u kojoj će raditi. Sredina se simulira skupom podataka za učenje gde je svaki uzorak iz skupa predstavljen parom ulaz-željeni izlaz. Željeni izlaz je prisutan samo ako se radi o nadgledanom učenju. Ovakav skup se naziva trening skup. Trening skup se bira pažljivo tako da što vernije predstavlja ponašanje sredine. Trening podaci se sekvencijalno prezentuju mreži, a u toku tog procesa procedura učenja prilagođava težine. Kada je odziv na trening podatke zadovoljavajući mreža postaje operativna, težine veza se fiksiraju i mreža se stavlja u eksploataciju.

Drugi način uređivanja ovih odnosa je *on-line* učenje. Ovde mreža u toku eksploatacije uči direktno na podacima koje dobija iz radnog okruženja. U toku eksploatacije mreže željeni odziv nije poznat, tako da je u ovom slučaju primenljivije nenadgledano učenje.

Često je kod *off-line* učenja nemoguće apsolutno tačno simulirati ponašanje sredine trening skupom. Zato se mreža obučava na trening skupu koji obično predstavlja podskup skupa svih mogućih stanja. Kada se obučena mreža pobudi ulazom koji nije bio u trening skupu, od nje se očekuje tačan odziv tj. od neuronskih mreža se očekuje da **generalizuju** problem.

Navedene procedure za učenje nazivaju se statičkim, jer se pri njihovom korišćenju menjaju samo težine veza, a ne i arhitektura mreže. Pored ovih, postoje i dinamičke procedure za učenje, gde se sa procesom učenja menja i arhitektura mreže.

Kako bi se dobili pouzdani rezultati upotrebom bilo kog treniranog modela VNM od primarne važnosti je set podataka, na čijoj osnovi se i zasniva proces treninga. Sposobnost predviđanja je obično određena prostornim okvirom ulaznih i izlaznih podataka koji su primenjeni za trening. Ekstrapolacija izvan okvira određenog treningom može biti nesigurna. Zato je

potrebno da širina podataka koji se koriste za trening bude dovoljna kako bi pokrila sve poznate varijacije u okviru ispitivanog problema.

Kako broj eksperimenata potrebnih za trening VNM zavisi od broja ulaza, izborom značajnih promenljivih iz brojnih formulacija i procesnih faktora može se smanjiti broj potrebnih eksperimenata. Ovi podaci se mogu izabrati upotrebom *screening* dizajna koristeći eksperimentalni dizajn. *Screening* eksperimenti služe za identifikaciju ključnih faktora od kojih zavisi odgovor.

Uobičajeno je da se set podataka za učenje VNM podeli u tri grupe i to kao podset podataka za trening, za testiranje i validaciju. Setom za trening vrši se podešavanje težina veza i potrebno je da obuhvati podatke koji pokrivaju čitav opseg eksperimenta. To praktično znači da podaci za trening treba da sadrže sve potrebne informacije i uključe podatke dobijene u različitim eksperimentalnim uslovima, kao i različite sastave formulacija i procesne parametre. Podset podataka za testiranje je nezavistan i ne koristi se za trening. Rezervisan je za povremenu prezentaciju modelu VNM i koristi se za nezavisnu proveru ostvarenog procesa učenja, kao i za proveru arhitekture mreže. Validacioni set podataka upotrebljava se da osigura realnu vezu između ulaza i izlaza. Finalni model testira se validacionim setom podataka pre treninga za implementaciju.

Algoritmi za učenje veštačkih neuronskih mreža

Izbor algoritma za učenje zavisi od vrste i arhitekture mreže. U tabeli I prikazane su najčešće korišćene arhitekture veštačkih neuronskih mreža i algoritmi koji se koriste za njihovo učenje. Iako postoji veliki broj komercijalno dostupnih softverskih paketa koji se mogu koristiti za dizajn lekovitih preparata, formulatori mogu razviti i sopstveni model VNM koristeći odgovarajući softverski program i algoritme koji odgovaraju njihovim potrebama.

Ukoliko je obezbeđen set ulaznih vrednosti model VNM može se koristiti za predviđanje odgovora kao na primer profila oslobađanja lekovite supstance. Ulazi mogu biti faktori formulacije ili vrednosti faktora procesa. Dobro trenirani modeli mogu odgovoriti i na pitanja tipa “Šta ako?” ili “Kakav profil oslobađanja lekovite supstance se može očekivati pri promeni koncentracije neke od pomoćnih materija?”.

Veštačke neuronske mreže uspešno su primenjene za optimizaciju formulacije i procesa proizvodnje lekovitih preparata kao i za optimizaciju uslova za *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranje lekovite supstance iz lekovitih oblika.

Tabela I Arhitekture veštačkih neuronskih mreža i algoritmi za njihovo učenje
Table I Artificial neural network architectures and learning algorithms

<i>Arhitektura mreže</i>	<i>Algoritmi za učenje</i>	<i>Proces učenja i namena</i>
<i>Višeslojni perceptron Multilayer Perceptron networks (MLP)</i>	<i>Back Propagation Conjugate Gradient Descent Levenberg-Marquardt Quick propagation Delta-bar-Delta</i>	<i>Nadgledano učenje, namenjene za klasifikacione i regresione probleme</i>
<i>Radial Basis Function Networks (RBF)</i>	<i>Sub-sampling K-means algoritam Pseudo-inverse (za linearni sloj)</i>	<i>nadgledano učenje, namenjene za klasifikacione i regresione probleme</i>
<i>Probabilistic Neural Networks (PNN)</i>	<i>Bayesian kernel-based probability density funkcija</i>	<i>nadgledano učenje, namenjene isključivo za klasifikacione probleme</i>
<i>Generalized Regression Neural Networks (GRNN)</i>	<i>Sub-sampling K-means algoritam Kohonen algoritam Division</i>	<i>nadgledano učenje, namenjene isključivo za regresione probleme</i>
<i>Linear Networks</i>	<i>Pseudo-inverse algoritam</i>	<i>nadgledano učenje, namenjene za klasifikacione i regresione probleme</i>
<i>Kohonen Networks</i>	<i>Kohonen algoritam</i>	<i>nenadgledano učenje, namenjene isključivo za klasifikacione probleme</i>

Primena VNM u fazi preformulacije lekovitih preparata

Faza preformulacije ima za cilj da se dobije što više informacija o fizičkim, hemijskim i biofarmaceutskim osobinama svih supstanci koje će ući u sastav lekovitog preparata. Kako nije u potpunosti uspostavljena korelacija između osobina ekscipijenasa i njihovog uticaja na pojedine karakteristike lekovitih preparata jasno je da bi u cilju dobijanja relevantnih podataka bilo potrebno obaviti brojne eksperimente što bi bio ne samo dugotrajan, već skup i neekonomičan posao. Kompleksnost ovog zadatka dovela je do upotrebe veštačke inteligencije u karakterizaciji pomoćnih materija.

Tako, na primer, proces izbora idealnog polimera ili odnosa različitih polimera u smeši koji bi omogućio željeni profil oslobađanja kod oralnih

preparata sa modifikovanim oslobađanjem može biti dugotrajan. Zato su *Ebub* i saradnici izgradili model zasnovan na delta pravilu povratne propagacije sa devet neurona u skrivenom sloju za predviđanje fizičko-hemijskih osobina kao što su karakteristike hidratacije, temperatura faznog prelaza, reološke osobine hidriranih polimera i njihovih smeša koje se najčešće koriste pri formulaciji matriks tableta sa kontrolisanim oslobađanjem. (5) Za proces treninga ulaze je predstavljalo petnaest različitih smeša polimera hidroksipropilmetilceluloze, polivinilpirolidona, natrijum alginata i karagena, a izlaze procenti hidratacije datih smeša u pet različitih vremenskih tačaka. Za validaciju upotrebljeno je devet različitih smeša polimera. Rezultati ove studije pokazali su da model VNM može sa tačnošću predvideti bubrenje, temperaturu faznog prelaza i viskozitet različitih hidrofilnih polimera i njihovih smeša i da se može uspešno koristiti u dizajnu farmaceutskih preparata sa kontrolisanim oslobađanjem sa malom vrednošću greške predviđanja (od 0 do 8%).

Preparati sa kontrolisanim oslobađanjem

Razvoj preparata sa kontrolisanim oslobađanjem predstavlja veliki izazov za formulatore usled složenosti formulacija i zahteva da se postigne željeni profil oslobađanja leka *in vivo*. Ovaj proces podrazumeva izbor pogodnih ekscipijenasa i odgovarajućeg procesa proizvodnje. Ako se uzme u obzir da njihov odnos retko može biti precizno kvantifikovan, što je posledica velikog broja promenljivih i njihove nelinearne povezanosti, postaje jasno da je primena VNM tehnika koja obećava.

Najveći broj istraživanja fokusiran je na oralne preparate sa kontrolisanim oslobađanjem; tako su Hussain i saradnici još 1991. godine među prvima pokazali da se VNM mogu uspešno koristiti u razvoju lekovitih preparata (6). U pilot studiji pokazano je da upotreba VNM daje mogućnost tačnog predviđanja kinetike oslobađanja hlorfeniramin maleata iz kapsula sa hidrofilnim matriksom čiji je kvalitativni i kvantitativni sastav predstavljao ulazne veličine. Za 15 formulacija od ukupno 17, greška predviđanja bila je prihvatljiva što je dalo impuls za dalja istraživanja u ovoj oblasti.

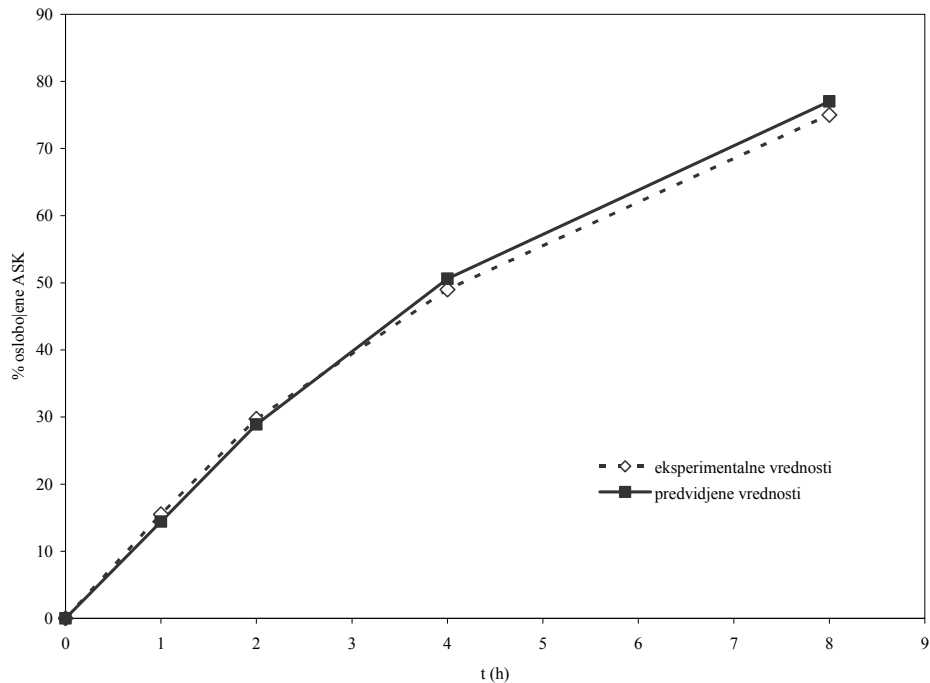
Bourquin i saradnici primenili su generalizovane mreže tipa višeslojnog perceptrona sa jednim skrivenim slojem za optimizaciju sastava i procesa proizvodnje tableta metodom direktne kompresije na setu podataka koji je brojao 205 formulacija (7). Analizom istih rezultata i primenom RSM tehnike pokazano je da VNM imaju veću moć predviđanja, ali istaknuto je i da veliki broj ulaznih podataka umanjuje učinak mreže.

Za razvoj formulacija tableta sa kontrolisanim oslobađanjem *Chen* i saradnici koristili su model VNM razvijen uz pomoć *CAD/Chem* softvera

(verzija 4.6) koji omogućava korisniku da izabere algoritam za učenje, transfenu funkciju, broj skrivenih slojeva i neurona kao i broj trening epoha (8). Za formulaciju 22 različita modela simpatomimetskih lekova upotrebljeno je 10 ulaza: 7 promenljivih karakteristika formulacije i 3 promenljive osobine samih tableta (sadržaj vlage, veličina čestica i čvrstina tableta). Izlazi su bile vrednosti procenata oslobođene lekovite supstance u 10 vremenskih tačaka. Inicijalno, model je imao devet neurona u jednom skrivenom sloju i treniran je sa svih deset ulaza i izlaza. Pokazalo se da je moguće, kao alternativno rešenje izabrati samo neke ulaze za svaki od deset izlaza, pri tom su izostavljene promenljive indirektno prisutne pošto je model u stanju da ih izračuna na osnovu postojećih ulaza. Zato je za finalni model izabrano sedam skrivenih neurona u jednom skrivenom sloju. Model VNM je treniran, a zatim upotrebljen za predviđanje optimalnog sastava formulacije na osnovu dva željena profila oslobađanja *in vitro* i dva *in vivo*. Ovaj pristup podrazumevao je integraciju VNM sa statističkim metodama i razvoj hibridnog sistema u kom je *Stela simulation* softver upotrebljen za farmakokinetičku simulaciju tj. predviđanje *in vivo* profila oslobađanja na bazi profila dobijenih *in vitro*. Od četiri predviđene formulacije, procenom faktora razlike f_1 i faktora sličnosti f_2 , tri su pokazale veoma dobro poklapanje između profila oslobađanja predviđenih modelom VNM i profila dobijenih *in vitro*.

Modeli veštačkih neuronskih mreža mogu da uoče veze između formulacije, procesnih promenljivih i *in vitro* profila oslobađanja lekovite supstance. Zato se ove mreže mogu koristiti za predviđanje *in vitro* profila oslobađanja iz novih formulacija pripremljenih sa različitom vrstom i količinom pomoćnih materija, kao i različitim procesom proizvodnje.

Tako su Ibrić i saradnici razvili model generalizovanih regresionih neuronskih mreža (GRNM) za optimizaciju brzine rastvaranja aspirina iz dve vrste matriks tableta sa produženim oslobađanjem. Osnovna prednost GRNM mreža je da se one treniraju izuzetno brzo. Predviđeni su količina matriks supstance i kompresije sa ciljem dobijanja željenog profila oslobađanja. *In vitro* ispitivanja pokazala su da nema razlike između predviđenih i eksperimentalno dobijenih profila oslobađanja što ilustruje potencijal primene GRNM za razvoj preparata sa kontrolisanim oslobađanjem (9,10). Na slici 3 je prikazan profil oslobađanja lekovite supstance koji je predvidela GRNM mreža, kao i eksperimentalno dobijen profil oslobađanja. Visoka vrednost faktora sličnosti (f_2) ukazuje da ne postoji značajna razlika između eksperimentalno dobijenog profila i onog koga je generisala veštačka neuronska mreža.



Slika 3. Profil brzine oslobađanja acetilsalicilne kiseline iz tableta sa produženim oslobađanjem dobijen eksperimentalno (eksperimentalne vrednosti) i predviđen korišćenjem GRNM mreže

Figure 3. Drug release profile from controlled release ASA tablets observed experimentally and generated by GRNN

Model GRNM od 9 neurona u skrivenom sloju, 2 ulazne promenljive (količina matriks supstance i kompresija) i izlaznim promenljivim koje odgovaraju konstantama brzina reakcija degradacije lekovite supstance (konstante brzine nultog reda za različite temperature), poslužio je i za ispitivanje potencijala neuronskih mreža za procenu stabilnosti i predviđanje roka trajanja dobijenih formulacija. Pripremljeno je 10 formulacija, skladišteno u klimakomorama pod kontrolisanim uslovima temperature i vlažnosti, a zatim ispitivan sadržaj lekovite supstance i degradacionih proizvoda. Dobijene vrednosti korištene su za trening, a dve formulacije za testiranje izabranog modela. GRNM-predviđene vrednosti roka trajanja nisu se razlikovale od eksperimentalno dobijenih čime je potvrđeno da bi primenom ovog modela bilo moguće predvideti rok trajanja novih formulacija (izrađenih sa različitom

količinom matriks supstance i kompresije) bez sprovođenja dodatnih testova stabilnosti (11).

Program za optimizaciju formulacija, baziran na modelu VNM, razvili su Wo i saradnici za optimizaciju tableta salbutamol sulfata tipa osmotskih pumpi (12). Ispitivanjem predviđene optimalne formulacija *in vitro* dobijeni su rezultati u korelaciji sa predviđenim profilom oslobađanja.

Takayama i saradnici koristili su VNM za predviđanje brzine penetracije ketoprofena iz formulacija hidrogela izrađenih sa različitim inhenserima, kao i indeksa oštećenja kože u cilju izbora optimalne kombinacije inhensera koja bi pokazala visoku aktivnost uz istovremeno svodenje potencijalnog oštećenja kože na minimum. Primena VNM omogućila je uspešno predviđanje složenih i nelinearnih odnosa efekata *in vivo* u zavisnosti od kvantitativnog sastava formulacije (13).

Primena VNM pokazala se korisnom i za dizajn i evaluaciju preparata za inhalaciju tipa aerosola (14), kao i višestaničnih sistema sa kontrolisanim oslobađanjem: peleta (15), granula (16) i mikrosfera (17).

Rezultati ispitivanja potvrdili su i mogućnost primene neuronskih mreža za predviđanje reoloških karakteristika i fizičke stabilnosti emulzionih sistema (18). U radovima Alany i saradnika primena VNM omogućila je predviđanje faznih promena kvaternernih sistema koji se sastoje od vode, ulja i dva surfaktanta (19). Puna karakterizacija ovakvih sistema bila bi dugotrajna i zahtevala bi izvođenje velikog broja eksperimenata. Primena VNM omogućila je formulisanje mikroemulzija sa kontrolisanim oslobađanjem, sa prihvatljivom tačnošću predviđanja od 85.2–92.9%, koristeći samo 3 ulaza (procentni sadržaj vode i ulja i HLB vrednost mešovito emulgatora) i 4 izlazne promenljive (U/V emulzija, V/U emulzija, mikroemulzija i tečni kristal regione tetraedra). Takođe, VNM pokazale su se korisnim i u situacijama kada pri izboru kosurfaktanta za mikroemulzioni sistem uobičajene metode predviđanja zasnovane na CPP i HLB ne daju zadovoljavajuće rezultate (20,21).

Dosadašnja ispitivanja bila su fokusirana na jedan izabrani lekoviti oblik i davala su specifične odgovore koji su se mogli primeniti za rešavanje ograničenog broja problema. Usledio je pokušaj uspostavljanja univerzalne metodologije VNM u oblasti farmaceutske tehnologije koji bi se mogao primeniti na različite lekovite oblike. Mendyk i saradnici modelovali su formulacije čvrstih disperzija i mikroemulzija i pokazali da čvrsti i tečni lekoviti preparati različitog sastava proizvedeni različitim procesima mogu biti uspešno optimizovani uz pomoć jedinstvene metodologije i ukazali potencijalnu korist razvoja jednog robustnog modela kojim bi bilo moguće modelovati veći broj lekovitih oblika (22).

***In vitro/in vivo* korelacija**

Formulacija preparata sa kontrolisanim osobađanjem započinje sa upoznavanjem željenih *in vivo* koncentracija leka u plazmi. Imajući u vidu da bi razvoj i optimizacija sistema sa kontrolisanim osobađanjem upotrebom samo *in vivo* testova bio bi skup i dugotrajan proces potrebno je uspostaviti *in vivo/in vitro* korelaciju kako bi se na osnovu ispitivanja brzine rastvaranja *in vitro* moglo predvideti *in vivo* ponašanje lekovitih preparata. Na ovaj način se ne samo smanjuje broj ispitivanja *in vivo* već i obezbeđuje znatna ušteda troškova i vremena kako u toku razvoja formulacije, tako i u fazi dobijanja marketinške dozvole i stavljanja leka u promet.

Dowel i saradnici ukazali su na potencijal primene VNM za uspostavljanje *in vivo/in vitro* korelacije i potvrdili pouzdanost nekoliko različitih konfiguracija neuronskih mreža (23).

Parojčić i saradnici koristili su GRNM za uspostavljanje *in vivo/in vitro* korelacije na primeru dve formulacije matriks tableta paracetamola sa kontrolisanim oslobađanjem (24). Generalizovane regresione neuronske mreže ne zahtevaju validacioni set podataka za testiranje tako da svi raspoloživi podaci mogu biti upotrebljeni za trening mreže, što istovremeno i proces učenja čini bržim. Pokazano je da uvođenje nelinearnog modela daje veći stepen korelacije u poređenju sa trenutno prihvaćenom metodom linearne regresione analize jer uzima u obzir čitav set *in vivo* podataka za razliku od konvolucione metode koja koristi samo srednje vrednosti. Takođe, GRNM poseduju sposobnost generalizovanja složenih zavisnosti između ulaznih i izlaznih parametara i samim tim kompenzuju razlike u brzinama rastvaranja lekovite supstance *in vitro* pod različitim eksperimentalnim uslovima. Pri tome proračuni koji se izvode uz primenu VNM kraće traju i daju izuzetno visok nivo korelacije (25). Pokazano je da VNM predstavljaju pouzdano i superirno oruđe jer jednom trenirana mreža na osnovu samo *in vitro* ispitivanja, uzimajući u obzir specifične promene formulacije ili procesnih parametara, može biti upotrebljena za brzo i jednostavno predviđanje *in vivo* ponašanja lekovitih preparata.

Zaključak

Primena neuronskih mreža kao jedne od tehnologija veštačke inteligencije predstavljaju revolucionarni pristup u rešavanju kompleksnih problema povezanih sa formulacijom lekovitih preparata.

Navedeni primeri pokazuju velike mogućnosti primene veštačkih neuronskih mreža u dizajniranju sastava lekovitog preparata, optimizaciji procesa proizvodnje, obezbeđivanju i kontroli kvaliteta, *in vitro* ispitivanju

brzine oslobađanja lekovite supstance iz lekovitog oblika i uspostavljanje *in vitro/in vivo* korelacije. Treba napomenuti da cilj razvoja veštačkih neuronskih mreža nije verna simulacija rada nervnog sistema, već upotreba osnovnih principa njegovog funkcionisanja u cilju rešavanja različitih problema gde klasične metode ne daju zadovoljavajuće rezultate. Sa razvojem novih moćnih softverskih paketa prilagođenih korisniku predviđa se i sve veća primena veštačkih neuronskih mreža pri dizajnu i razvoju novih lekovitih preparata, kao i za brzu i jednostavnu procenu njihove stabilnosti, bezbednosti i efikasnosti uz istovremeno znatno smanjenje troškova.

Literatura

1. Basher IA, Hajmeer M. Artificial neural networks: fundamentals, computing, design and application. *J Microbiol Methods* 2000. 43: 3-31.
2. Ibrić S. Veštačke neuronske mreže-primena u farmaceutskoj tehnologiji. Beograd: Zadužbina Andrejević, 2004.
3. Sun Y, Peng Y, Chen Y, Schukla AJ. Application of artificial neural networks in the desing of controlled release drug delivery systems. *Adv Drug Del Rev* 2003. 55:1201-15.
4. Milenković S. Veštačke neuronske mreže. Beograd: Zadužbina Andrejević, 1997.
5. Ebube NK, Owusu G, Adeyeye CM. Preformulation studies and characterization of the physicochemical properties of amorphous polymers using arteficial neural networks. *Int J Pharm* 2000. 196: 27-35.
6. Hussain A , Yu X, Johnson RD. Application of neural computing in pharmaceutical product development. *Pharm Res* 1991. 8: 1248–52.
7. Bourquin J, Shmidli H, van Hoogevest P, Leuenberg H. Advantages of artificial neural networks (ANNs) as alternative modeling technique for data sets showing non-linear relationship using data from general study on a solid dosage form. *Eur J Pharm Sci* 1998. 7(1): 5-16.
8. Chen Y, McCall TW, Baichwall AR, Meyer MC. The application of an artificial neural network and pharmacocinetic simulation in the design of the controlled release dosage forms. *J Control Rel* 1999. 59: 33-41.
9. Ibrić S, Jovanović M, Đurić Z, Parojčić J, Solomun Lj. The application of generalized regression neural network in the modeling of aspirin extended release tablets with Eudragit RS PO as matrix substance. *J Controll Rel* 2002.82: 213–22.
10. Ibrić S, Jovanović M, Đurić Z, Parojčić J, Petrović DS, Solomun Lj, Stupar B. Artificial neural networks in the modeling and optimization of aspirin extended release tablets with Eudragit L 100 as matrix substance. *AAPS Pharm Sci Tech* 2003. 4(1) p.E9.

11. Ibrić S, Jovanović M, Đurić Z, Parojčić J, Solomun Lj, Lučić B. Generalised regression neural networks in predicting of drug stability. *J Pharm Pharmacol* 2007. 59(5) 745-50.
12. Wu T, Pan W, Chen J, Zang R. Formulation optimization technique based on artificial neural network in salbutamol sulfate osmotic pump tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2000. 26: 211-15.
13. Takayama K, Fujikawa M, Obata Y, Morishita M. Neural network based optimization of drug formulations. *Adv Drug Del Rev* 2003. 55: 1217-31.
14. Richardson CJ, Barlow DJ. Neural network computer simulation of medical aerosols. *J Pharm Pharmacol* 1996. 48(6): 581-91.
15. Peh KK, Lim CP, Quek SS, Khoh KH. Use of artificial neural networks to predict drug dissolution profiles and evaluation of network performance using similarity factor. *Pharm Res* 2000. 17:1384-8.
16. Vaitiyalingam S, Khan MA. Optimization and characterization of controlled release multi-particulate beds formulated with a customized cellulose acetate butyrate dispersion. *Int J Pharm* 2002. 234: 179-93.
17. Yuksel N, Turkgolu M, Bajkara T. Modeling of the solvent evaporation method for the preparation of controlled release acrylic microspheres using neural networks. *J Microencapsul* 2000. 17: 541-51.
18. Gašperlin M, Tušar L, Tušar M, Šmid-Korbar J, Zupan J, Kristl J. Lipophilic semisolid emulsion systems: viscoelastic behavior and prediction of physical stability by neural network modeling. *Int J Pharm* 2000. 196: 37–50.
19. Alany RG, Agatonovic-Kustrin Rades ST, Tucker IG. Use of artificial neural networks to predict quaternary phase systems from limited experimental data. *J Pharm Biomed Anal* 1999. 19(3-4) 443-52.
20. Kustrin-Agatonović S, Alany RG. Role of Genetic Algorithms and Artificial Neural Networks in Predicting the Phase Behavior of Colloidal Delivery Systems. *Pharm Res* 2001. 18(7): 1049-55.
21. Kustrin-Agatonović S, Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. *J Pharm Biomed Anal* 2000. 22: 717–27.
22. Mendyk A, R Jachowicz. Unified methodology of neural analysis in decision support systems built for pharmaceutical technology. *Expert Systems with Applications* 2007; 32(4): 1124-31.
23. Dowell JA, Hussain AS, Devane J, Young D. Artificial neural networks applied to the in vitro–in vivo correlation of an extended-release formulation: initial trials and experience. *J Pharm Sci* 1999. 88: 154–160.
24. Parojčić J, Ibrić S, Đurić Z, Jovanović M, Corriganb OI. An investigation into the usefulness of generalized regression neural network analysis in the development of level A in vitro–in vivo correlation. *Eur J Pharm Sci* 2007. 30(3-4):264-72.
25. Parojčić J. In vitro – in vivo korelacija: osnovna razmatranja i značaj. Beograd: Zadužbina Andrejević, 2005.

Usefulness of artificial neural networks in pharmaceutical product development

Svetlana Ibrić*, Marijana Knežević,
Jelena Parojčić, Zorica Đurić

Institute of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,
Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Vojvode Stepe 450,
11221 Belgrade, Serbia

Summary

Artificial intelligence, particularly in the form of neural networks, presents an exciting and revolutionary approach to solving some of the common but complex problems encountered in the pre-formulation and development stages of a pharmaceutical formulation. Artificial neural networks (ANN) are digitized models of a human brain, computer programs designed to simulate the way in which human brain processes information. The pharmaceutical product development process is a multivariate optimization problem. It involves the optimization of formulation and process variables. These relationships are difficult to model using classical methods. ANN represents a promising modeling technique especially for data sets having the kind of non-linear relationships, which are frequently encountered in pharmaceutical processes. The application of ANN is proved to be useful in design and development of new drug formulations, drug stability, process optimization, dissolution testing and development of *in vitro-in vivo* correlation. Newly introduced products can be quickly assessed for their suitability, lowering the risk of failure when undertaking potentially costly trials.

Keywords: Artificial neural networks, Pharmaceutical formulation,
Process optimization
