

计算机辅助人工神经网络参数优化软件及其在缓释制剂处方优化中的应用

张星一^{1,2}, 陈大为^{2*}, 金杰², 卢炜^{3*}

(1. 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038;
2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 3. 北京大学药学院, 北京 100083)

摘要: 人工神经网络是一种多目标同时优化方法, 它需要使用者具备统计学基础, 并熟练掌握其原理以进行正确的参数设置。为简化其复杂的设置和调试过程, 本文采用 VB 语言编制了人工神经网络参数优化软件 (ANNPOS)。以盐酸川芎嗪为模型药物, 在其缓释制剂的处方设计过程中, 采用 ANNPOS 预先进行节点数、动量项、速率等网络参数的优化, 再使用 Matlab 5.0 神经网络工具箱进行多目标同时优化。实践表明, ANNPOS 可以提高神经网络的优化效率。

关键词: 人工神经网络; 处方优化; 缓释制剂

中图分类号: R943

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 10-1159-06

Artificial neural network parameters optimization software and its application in the design of sustained release tablets

ZHANG Xing-yi^{1,2}, CHEN Da-wei^{2*}, JIN Jie², LU Wei^{3*}

(1. Center for Drug Evaluation, SFDA, Beijing 100038, China; 2. College of Pharmaceutics, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 3. School of Pharmaceutical Science, Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract: Artificial neural network (ANN) is a multi-objective optimization method that needs mathematic and statistic knowledge which restricts its application in the pharmaceutical research area. An artificial neural network parameters optimization software (ANNPOS) programmed by the Visual Basic language was developed to overcome this shortcoming. In the design of a sustained release formulation, the suitable parameters of ANN were estimated by the ANNPOS. And then the Matlab 5.0 Neural Network Toolbox was used to determine the optimal formulation. It showed that the ANNPOS reduced the complexity and difficulty in the ANN's application.

Key words: artificial neural network; formulation optimization; sustained release formulation

药物制剂的处方优化是药品研发中的主要内容之一。由于药品处方中包含多种辅料, 其优化过程在数学上可以归纳为多目标的同时优化方法。人工神经网络 (artificial neural network, ANN) 是一种模仿人脑处理信息方式进行神经计算的自适应学习系统^[1], 对药品处方中自变量和响应值之间的线性 and 非线性关系具有很强的学习能力, 可以通过建模进行较高

精度的拟合与预测^[2-5]。

通过自行编写的人工神经网络参数优化程序 (artificial neural network parameter optimization system, ANNPOS) 进行神经网络结构参数和性能参数的优化配置, 可减轻神经网络参数设置的难度, 减少计算和摸索的时间, 有助于降低运算陷入死循环和局部最小的概率, 以促进人工神经网络在药剂学领域的应用。

本文以盐酸川芎嗪 (tetramethylpyrazine hydrochloride, TMPH) 为模型药物, 在其缓释片处方的优

收稿日期: 2009-06-15.

*通讯作者 Tel: 86-24-23986306, Fax: 86-24-23986305,

E-mail: starppk@yahoo.cn

化设计过程中建立人工神经网络模型, 使用 ANNPOS 优化设置网络参数, 采用响应曲面法 (response surface method, RSM) 处方优化, 并采用中心多点等距设计法 (central composite design, CCD) 平行评价其效能。

材料与方 法

材料 盐酸川芎嗪 (北京燕京制药厂); 羟丙基甲基纤维素 (HPMC, 规格 K100LV、K4M、K15M、K100M); 乙基纤维素 (EC, 规格 25 cps、40 cps、100 cps) (美国 Colorcon 辅料公司); 药用乳糖 (内蒙古海拉尔乳品厂); 硬脂酸镁 (沈阳化学试剂厂); 95%乙醇 (沈阳化学试剂厂)。

仪器 L-7110 型高效液相色谱仪, L-7420 型紫外检测器 (日本岛津株式会社); N2000 色谱工作站 (浙江大学智能研究所); ZDR-6B 型药物溶出测定仪 (上海黄海药检仪器厂); TDP 型单冲压片机 (上海第一制药厂)。

软件 美国 Microsoft 公司 Visual Basic 6.0 软件; 美国 Mathworks 公司 Matlab 5.0 软件中 Neural Network Toolbox; 自行编写的 ANNPOS 软件。

盐酸川芎嗪缓释片的制备 缓释片处方以 HPMC K15M 和 EC 45cps 为缓释材料, 乳糖为填充剂, 95%乙醇液为黏合剂, 硬脂酸镁为润滑剂。具体工艺如下:

按处方设计量分别称取 TMPH 原料药 80 mg 及已过 100 目筛的各种辅料, 过筛混匀 3 次。加入适量

黏合剂制软材, 过 24 目标准筛制粒, 于 50 °C 干燥 1.0 h, 过 20 目标准筛整粒; 外加加入 1.0%硬脂酸镁 (相当于干颗粒总重) 并混合均匀; 控制片剂硬度在 4.0~6.0 kg·cm⁻², 用 Φ 10 mm 浅凹冲于单冲压片机上压片, 即得。在 0~12 h 内各取样点测定药物的浓度, 计算累积释放百分率。

优化指标的选择 选择 3 种可控制药物释放作用的辅料 (HPMC、EC 和乳糖) 处方量作为处方优化的可变量。参考美国 FDA 和《中国药典》2005 年版二部附录要求, 选择药物累计释放率达到 30%、50%、80%的时间 t_{30} 、 t_{50} 、 t_{80} 作为释放度的评价指标^[6]。采用“总评归一值” (overall desirability, OD)^[3]作为制剂性能的整体评价指标。

处方训练集 人工神经网络需要采用现有的数据进行学习训练, 以学习掌握变量和目标之间的非线性关系, 建立数学模型。本文针对 3 因素 3 水平按 CCD 方法^[7]设计了 16 个处方, 测定其释放行为数据作为训练数据集。各处方的处方组成和释放度测定结果 (t_{30} 、 t_{50} 、 t_{80} 及 OD) 见表 1。

模型构建与校验 将全部数据训练集输入 ANNPOS, 以总误差 E_{\max} 为指标, 对神经网络的隐含层节点数、传递函数、动量项、学习速率等参数进行优化配置。

网络参数确定后, 采用 Mathworks 公司的 Neural Network Toolbox, 随机选取 12 个处方的数据组, 以单极性 Sigmoid 函数按 Delta 学习规则进行批训练 (batch train), 在误差低于设定值后, 即建立了人工神

Table 1 The formulation design and accumulative release data of experiments ($n=3$)

Test No.	A (HPMC)	B (EC)	C (Lactose)	Release time / min			OD
				t_{30}	t_{50}	t_{80}	
1	-1 (80)	-1 (40)	-1 (30)	24.73	84.73	148.38	0.464 5
2	-1 (80)	1 (80)	-1 (30)	26.07	83.61	171.20	0.847 3
3	1 (160)	-1 (40)	-1 (30)	30.15	122.17	217.63	0.965 5
4	1 (160)	1 (80)	-1 (30)	28.29	167.64	297.01	0.464 2
5	-1 (80)	-1 (40)	1 (60)	22.29	85.71	180.86	0.518 7
6	-1 (80)	1 (80)	1 (60)	22.63	84.25	156.24	0.903 5
7	1 (160)	-1 (40)	1 (60)	37.24	136.65	266.5	0.562 0
8	1 (160)	1 (80)	1 (60)	29.58	122.54	226.12	0.847 3
9	0 (120)	0 (60)	-1.732 (19)	24.66	106.85	212.88	0.965 5
10	0 (120)	0 (60)	1.732 (71)	22.30	106.29	188.52	0.464 2
11	-1.732 (19)	0 (60)	0 (45)	20.27	72.97	154.13	0.518 7
12	1.732 (190)	0 (60)	0 (45)	50.92	209.21	372.62	0.903 5
13	0 (120)	-1.732 (25)	0 (45)	40.55	141.10	260.70	0.562 0
14	0 (120)	1.732 (95)	0 (45)	44.37	175.82	321.13	0.464 2
15	0 (120)	0 (60)	0 (45)	28.29	115.71	242.10	0.518 7
16	0 (120)	0 (60)	0 (45)	26.42	111.60	212.06	0.903 5

神经网络基本模型。

以剩余数据组作为校验数据集, 输入神经网络基本模型, 经过运算给出预测的响应值。如预测值与实测值之间差距超出设定值, 则对网络参数进行反向调整, 如此重复建立神经网络最终模型。

处方的优化与评价 采用神经网络建立处方因素 (HPMC, EC 和乳糖的处方量) 与缓释制剂的释放度 (t_{30} 、 t_{50} 、 t_{80}) 之间非线性关系的数学模型后, 应用响应曲面法根据制剂设计需求选择合适的区域, 其组成即为优化处方。

CCD 设计方法如下: 将全部的 16 个处方的数据采用 Statistica 5.0 软件 (美国 StatSoft 公司) 进行多元回归, 建立带有曲率项的多元回归方程数学模型。采用 RSM 法得到优化处方, 通过二者优化结果的比较评价神经网络模型。

结果

1 训练处方数据集

按优化设计的处方组成, 依法制备了 1~16 号试验处方样品。测定其 0~12 h 的累积释放率。药物释放曲线如图 1 所示。

2 神经网络参数优化

ANNPOS 软件首先对各原始数据组进行归一化处理 (图 2), 此时系统默认增益、动量项、学习速率等网络性能参数的值为 0.5。

网络结构参数的优化过程中, 预设隐含层节点数范围为 0~20, 迭代次数设为 1 000 次。通过对 0 到 20 的隐含层节点各数按设定次数逐一进行迭代运算, 求算不同隐含层节点数时的误差。结果显示节点数为 6 时误差最低。

依法逐步对网络性能参数增益、动量项、学习速率进行优化。对动量项在 0~1.0 之间以 0.1 为步长逐一进行考察, 运算进程结束后软件自动绘制动量项-

误差关系图 (图 3), 根据图示选择优化值为 0.5。依法继续得到学习速率优化值为 0.4; 增益优化值为 0.8。

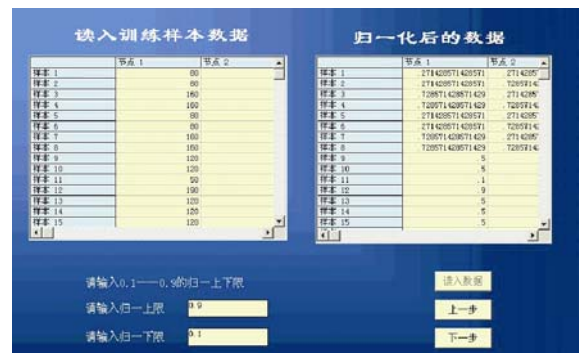


Figure 2 Standardization of input data

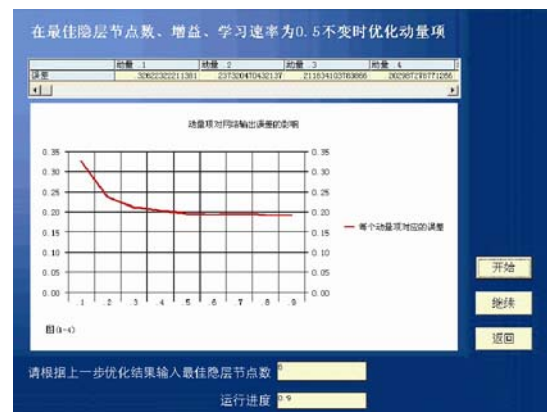


Figure 3 Optimization of momentum

3 神经网络数学模型的建立

根据神经网络结构和性能参数优化结果, 构建神经网络基础模型。具体设置如下: 采用前向反馈误差传导 (feedforward back-propagation, BP) 算法; 输出层节点数为 3 (代表 HPMC、EC 和乳糖的处方量); 隐含层节点数为 6, 采用正切 S 型函数 tansig; 输出层节点数为 5 (代表 k 、 t_{30} 、 t_{50} 、 t_{80} 和 OD), 采用线性传递函数 purelin; 学习规则为 Delta 规则, 采用带动量项的学习函数 learnngdm; 训练方式为自适应调节学

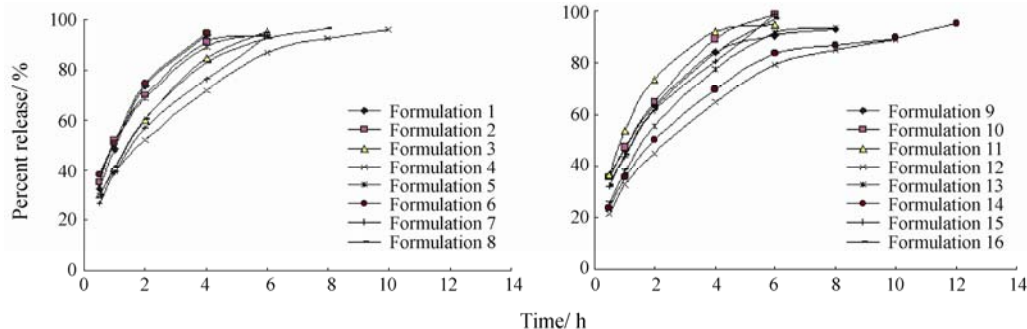


Figure 1 Release profiles of tetramethylpyrazine hydrochloride (TMPH) from model formulations

习速率带动量项的批处理梯度下降函数 `traingdx`; 性能分析函数为均方差函数 MSE (图 4)。动量项为 0.5, 学习速率为 0.4; 增益为 0.8。预设误差目标为 0.001, 最大训练次数为 20 000 次。

首先对网络进行初始化设置, 然后随机抽取 12 个处方作为训练集, 代入其输入值及输出值进行网络学习训练。神经网络对目标值的趋近过程如图 5 所示。由误差下降曲线可见, 在经过 5 381 次调整训练后神经网络误差降至 0.001 以下。

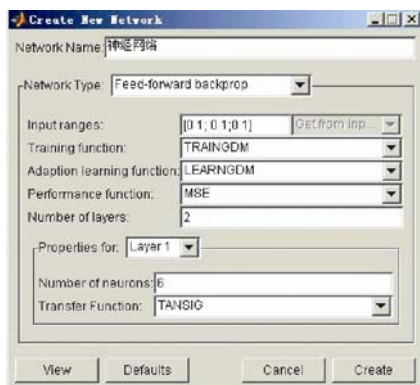


Figure 4 Setting of the artificial neural network (ANN)'s parameters

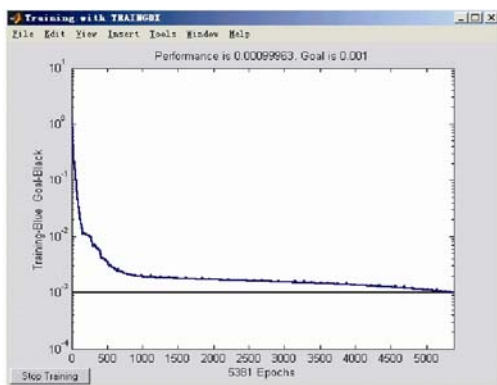


Figure 5 Error descending curve during training

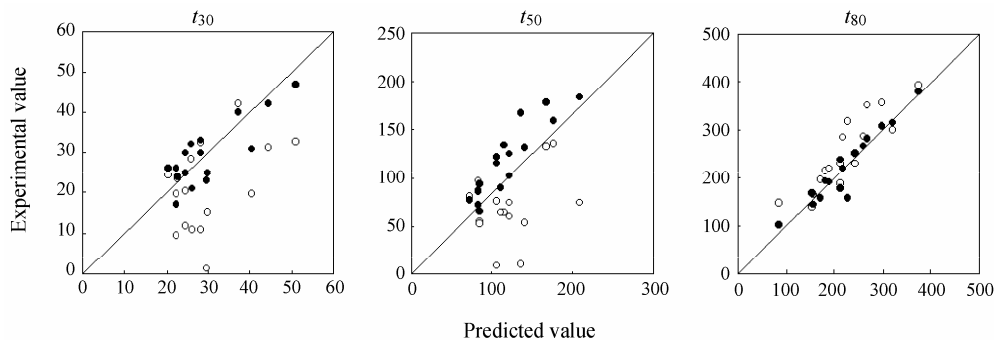


Figure 6 Relationship between experimental and predicted values of t_{30} , t_{50} , t_{80} . ● Values predicted by ANN; ○ Values predicted by central composite design (CCD)

将其余的 4 个处方数据组作为校验数据集输入神经网络基本模型。如神经网络预测值与实测值之间的误差超出 0.001, 则对网络参数进行适当调整。逐步建立人工神经网络最终模型。

4 神经网络模型的评价

在人工神经网络最终模型建立后, 将全部的处方设计数据集代入模型, 经过运算神经网络模型给出 3 个输出节点的拟合值。由诊断图 6 可见, 神经网络模型对 t_{30} 、 t_{80} 的预测结果与真实值较为接近; 而对 t_{50} 的预测效果偏高。

在平行进行的 CCD 法中, 带曲率项的多元回归方程对 t_{30} 、 t_{50} 、 t_{80} 的预测结果也在图 6 中同时显示, 可见 CCD 法对 t_{80} 的预测结果较好, 但仍略逊于神经网络, 而在 t_{30} 、 t_{50} 的预测中, CCD 法的预测值较为分散, 与真实值误差较大。

5 神经网络药物处方优化

人工神经网络模型采用 RSM 法确定各辅料的最优取值范围为 HPMC: 180~200 mg; EC: 60~75 mg; 乳糖: 20~30 mg。中心多点等距设计法利用 Excel 中的规划求解工具得到优化处方为 HPMC: 118.5 mg; EC: 40 mg; 乳糖: 30 mg。神经网络模型和 CCD 法的响应曲面分别见图 7。

讨论

“总评归一值”法在优化过程的数据处理中, 不同指标间往往相互影响, 且各指标常具有不同的物理意义和量纲, 简单的数据加和常会导致认知错误, 而最终选择条件又往往依据这些指标的综合效应。故采用了“总评归一值”法^[3]对数据进行处理, 即用数学方法将处方优化中各指标综合起来以 OD 值表达整体效应。公式如下:

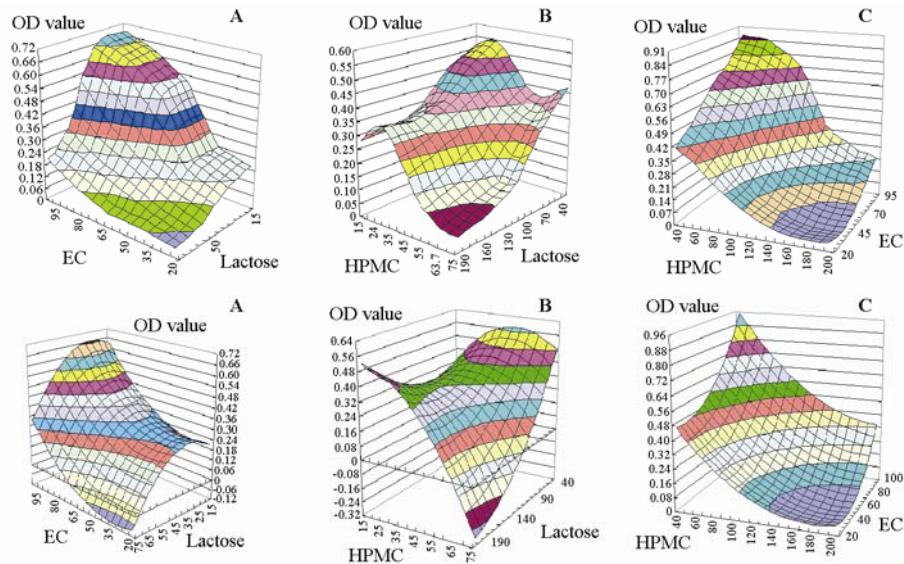


Figure 7 Response surfaces of OD predicted value by ANN and CCD methods as a function of the amounts of (A) EC and lactose; (B) HPMC and lactose; (C) HPMC and EC

$$OD=(d_1d_2\cdots d_k)^{1/k}, k \text{ 为指标数}$$

其中单个“归一值” d_k 为经过 Hassan 法标准化的试验指标。从优化方法角度而言,这与群体药物代谢动力学中,使用 NONMEM 软件时选择 OFV (objective function value) 作为目标模型的全局最优评价方法有异曲同工之处。

本研究采用 CCD 原理设计训练处方集,在考察现有的各种优化方法如正交设计、均匀设计、析因设计等的基础上,综合试验工作量和对处方信息提取的效率而作出的选择。主要是考虑在同样的因素数和水平数下 CCD 设计的处方量相对适中。如在 3 因素 3 水平的情况下,正交设计需考察 9 个处方;均匀设计需考察 5 个处方,信息的提取可能不充分;而析因设计则需考察全部可能的 27 个处方,实验量明显加大。CCD 设计适中的处方量也能保证对处方中各辅料因素信息的充分提取,以确保对处方真实情况的有效仿真。

另外,本研究中 ANNPOS 的参数优化过程采用全部 16 个处方的数据组作为训练集,以求得全局最优的网络参数设计。而在 Matlab 神经网络应用时按一般的研究方法,仍需从全部数据中分出一小部分作为网络的测试集,用于网络参数的校正。由于 ANNPOS 数据涵盖的全面性,可能有助于更准确获得全局最优。

神经网络的差别取决于其各项参数的设定,每个参数的改变都会导致一个新的网络的产生。配置不合理的神经网络的拟合效果可能还不如统计学优化

方法。网络优化的目的是寻找拟合误差最小的参数配置,一组试验数据相对应的最优数学模型应是相对确定的,其参数范围应是相对固定的。单纯为了比较研究而设定一个效果不好的网络无实际意义。

处方设计中各辅料和释放度的关系既存在线性关系,也因辅料间的相互影响等包含着多种非线性关系。传统的多元回归方程对线性关系可以很好地拟合,但对非线性关系略为逊色。CCD 设计由于在多元回归方程数学模型中增加了曲率项以表达非线性关系,使其具有一定的对非线性关系的拟合能力。而神经网络的优势在于非线性拟合,所以将二者对比以验证神经网络的非线性拟合能力。

虽然通过对某种限定的情况加以学习,神经网络可以得到较好拟合与预测效果,但神经网络不能像多元统计学方法那样分析每一个变量的影响以及变量之间的交互影响,这是神经网络自身原理的局限。在多元因素交互分析和可回溯性方面,常规统计学优化方法仍具有天然的优势。

ANNPOS 的目的是将神经网络调试的过程用计算机程序加以组织,通过计算机的快速运算对所有可能的参数组合加以评估,并用误差降低图的方式表现出来供使用者选取最优参数。通过程序流程的帮助可以协助没有神经网络使用经验的研究者也可以进行网络结构参数和性能参数的设定。虽然有了 ANNPOS 的帮助,但只能说其协助缩小了最优化网络搜索范围。在最优化神经网络的探索过程中还要依

赖使用者的反复调试, 以获得最优的数学模型。这既有数据本身所包括的非现象关系的复杂性因素, 也有神经网络本身的局限性, 神经网络只是帮助研究者更接近真实情况的工具而已。

目前的 ANNPOS 在设计上尚需不断改进, 如设定隐含层神经元数量时网络的性能参数均设定为 0.5, 得到最优节点数为 6, 在进一步的参数优化过程中, 网络的性能参数均得到了新的赋值, 而此时没有对隐含层神经元进行反馈调整, 并进一步循环运算以求得更佳的性能参数设置。希望能得到数学和程序专家的帮助, 进一步对 ANNPOS 加以完善。

References

- [1] Rocksloh K, Rapp FR. Optimization of crushing strength and disintegration time of a high-dose plant extract tablet by neural networks[J]. Drug Dev Ind Pharm, 1999, 25: 1015-1025.
- [2] Jacques B, Heinz S. Advantage of artificial neural networks (ANNs) as alternative modeling technique for data sets showing non-linear relationships using data from a galenical study on a solid dosage form [J]. Eur J Pharm Sci, 1998, 7: 5-16.
- [3] Schurger N, Bijdendijk J, Tukker JJ. Comparison of four experimental techniques for studying drug absorption kinetics in the anesthetized rat *in situ* [J]. J Pharm Sci, 1986, 75: 117-128.
- [4] Takayama K, Fujikawa M, Nagai T. Artificial neural networks as a novel method to optimize pharmaceutical formulations [J]. Pharm Res, 1999, 116: 1-6.
- [5] Takayama K, Nagai T. Multi-objective simultaneous optimization technique based on an artificial neural network in sustained release formulations [J]. J Control Release, 1997, 49: 11-20.
- [6] Zhang XY. Comparison of statistic designs in the development of tetramethylpyrazine hydrochloride sustained release formulations [J]. Chin J New Drugs (中国新药杂志). (In print).
- [7] Lu B, Wu W. Optimization of preparation of dexamethasone acetate-loaded poly-(*D,L*-lactide) microspheres by central composite design [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 1999, 34: 387-391.

《中国中药杂志》2010 年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管, 中国药学会主办, 中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。1955 年 7 月创刊, 为中国创刊最早、发行量最大的中药学术刊物, 在药学期刊中, 本刊的文献量、信息交流量、期刊影响因子、引文频次、文章发表周期等均名列前茅, 全面反映我国中医药科研最高学术水平。主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路, 内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为各级管理部门、研究院所、大专院校、工厂企业以及医院等从事中医药科研、管理、生产、医院制剂及临床等方面的人员。

目前,《中国中药杂志》在国际国内医药学、生物学等相关科技领域内具有广泛影响: 被国际著名权威专业数据库收录, 如: 美国 SciFinder 数据库, 进入医学索引 Medline; 进入《化学文摘》(CA); Elsevier 公司 Scopus 数据库; 《国际药文摘》(IPA); 《毒物学文摘》(ToxFile); 俄罗斯《文摘杂志》(AJ); 荷兰《医学文摘》(EM); 波兰《哥白尼索引》(IC) 等; 在国内, 为“中国科学引文数据库”和“中国学术期刊综合评价数据库”来源期刊; 为中国中文核心期刊, 中国科技核心期刊, 中国自然科学核心期刊, 统计源期刊, 中国精品科技期刊等。

《中国中药杂志》荣获第三届国家期刊奖百种重点期刊。荣获国家中医药管理局“以岭杯”第三届全国中医药优秀期刊评选一等奖; 荣获第五届中国百种重点学术期刊; 获得中国科协精品科技期刊工程项目 B 类资助。

《中国中药杂志》为半月刊, 128~144 页, 2010 年定价每期 30 元, 全年 24 期定价为 720 元。国内刊号 11-2272/R, 国际刊号 1101-5302。

本刊网址 <http://www.cjcmm.com.cn> 或 www.中国中药杂志.com