پيش‌بيني محلوليت داروها در مخلوط دو حلالي با استفاده از شبکه‌هاي عصبي مصنوعي

ابوالقاسم جويبان[1] ، ميررضا مجيدي[2] ، فرناز جباري بر[3]، کريم اسدپور زينالي[4]

تاريخ پذيرش: ۸۲/۱۱/۱۱

Title: Modeling Drug Solubility in Water-Cosolvent Mixtures Using an Artificial Neural Network (ANN).

Authors: Jouyban A.[1], Majidi M.R.[2], Jabbaribar F.[3], Asadpour-Zeynali K.[4]

Abstract: A new computational method based on an artificial neural network has been proposed to calculate solute solubility in binary mixed solvents. The accuracy of the proposed method has been compared with that of the best multiple linear regression method taken from the literature employing seven numerical analyses and the results showed that the proposed method was superiour in six numerical analyses and there was no significant difference between two methods in a numerical analysis.

Key words: Artificial Neural Network, Solubility prediction, Mixed Solvent.

۱- دانشيار دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبريز.
۲- دانشيار دانشکده شيمي، دانشگاه علوم تبريز.
۳- رزيدنت مرکز تحقيقات کاربردي دارويي دانشگاه علوم پزشکي تبريز.
۴- رزيدنت دانشکده شيمي، دانشگاه تبريز.

1- Associate Professor, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences.
2- Associate Professor,, Faculty of Chemistry, University of Tabriz.
3-PhD student,Drug Applied Research Center Tabriz University of Medical Sciences.
4- PhD student, Faculty of Chemistry, University of Tabriz.

چكيده

روش جديدي براي محاسبه ميزان محلوليت داروها در مخلوط هاي دو حلالي با بكارگيري شبكه هاي عصبي مصنوعي پيشنهاد شده است. دقت پيش بيني روش پيشنهادي با بكارگيري هفت روش مختلف آناليز عـددي با بهترين معادله رياضي مبتني بر روش حداقل مربعات بر گرفته از منابع علمي مقايسه و مشخص گرديد كـه در شش روش آناليز عددي، روش پيشنهادي به روش حداقل مربعات برتري داشـته و در يـك آنـاليز عـددي تفاوت معني داري بين دو روش وجود ندارد.

گل واژه گان: شبكه عصبي مصنوعي، پيش بيني محلوليت، مخلوط حلال ها.

مقدمه

امروزه در تمامي زمينـه هـا از جملـه علـوم پزشـكي و داروئي شاهد رشـد چشـمگير علـوم رايانـه‌اي هسـتيم بطوريكه اكثر آزمايشگاه ها مجهز به ايـن تكنولـوژي ميباشند. در كنار گسترش علوم رايانه‌اي، توسعه علوم ديگر مرتبط با آن نظير رياضـي و الكترونيـك از يـك طرف و محيط‌هاي برنامه‌نويسي از طرف ديگـر منجـر بـه بوجـود آمـدن توانمنـدي فـوق‌العـاده اي در شـبيه سـازي محـيط‌هـاي طبيعـي و آزمايشـگاهي بـر روي صفحه نمايشگر رايانه شده است بطوريكه بسـياري از شـرايط آزمايشـگاهي را مـي تـوان بـا اسـتفاده از نـرم‌افزارهـاي موجـود شـبيه سـازي نمـوده و نتـايج بسياري از تحقيقات تجربي را بـا دقـت خـوبي قبـل از آزمايش مورد پـيش‌بينـي قـرار داد. ايـن بـدان معنـي است كـه مـي‌تـوان از تعـداد آزمايشـهاي تجربـي كـم كرده و با اطمينان بيشتري اين تجربيات را انجام داد. گذشته از اين، از نظر مصرف مواد شيميائي كه عمـدتا نيز براي آزمايش كننده مضـر و خطرنـاك بـوده و از نظر هزينـه نيـز داراي قيمـت‌هـاي بـالايي مـي‌باشـند ، صـرفه‌جـوئي خـوبي صـورت مـي‌گيـرد و بـه طبـع آن پژوهشگران كمتر در معرض مواد شيميائي خطرنـاك قـرار مـي‌گيرنـد. روش هـاي كمـومتريكس[1] از جملـه روش هايي هستند كه بر اين اهداف مبتني مـي‌باشـند. از بين روش هاي مختلـف كمـومتريكس، شـبكه‌هـاي عصبي مصـنوعي[2] از اهميـت و قابليـت هـاي ويـژه‌اي برخوردار مي‌باشد. اين تكنيك توانـايي‌هـايي از جملـه كاليبراسيون چند متغيره[3] ، طبقه‌بندي[4] ، الگوشناسـي[5] و روشهاي مـدل سـازي[6] را دارد. شـبكه‌هـاي عصـبي مصنوعي علي‌رغم اينكه سابقه تقريبـا ۶۰ سـاله دارنـد ولـي در زمينـه‌هـاي علـوم دارويـي و شـيمي از جملـه مباحـث نـوين بـه حسـاب آمـده و بـه سـرعت رو بـه گسترش مي‌باشند.

محلوليت داروها و اهميـت مـدل سـازي محلوليت داروها

محلوليت يكي از خواص مهم تركيبـات داروئي اسـت چرا كه داروها جهت اعمال اثرات فارماكولوژيك خود ابتـدا بايد به صورت محلول درآيند. گذشـته از ايـن، جهت تهيه و سنتز بسياري از داروهـا نياز است كه در مراحل مـختلف سنتز دارو، مواد اوليه و يا محصـولات واكنش به صورت محلول باشـند. همچنـين در مرحلـه جداسازي و تخليص گاهي نياز به نوبـــــــلور كردن

1- Chemometrics.

2- ANN: Artificial neural networks.
3- Multivariate calibration
4- Classification
5- Pattern recognation
6- Modeling

مي‌باشد كه در اين مرحله نيز ابتدا بايد گونه دارويي در حلالي حل شده و سپس نوبلور شود.

در بسياري از موارد استفاده از مخلوط حلال و كمك حلال تأثير زيادي بر ميزان محلوليت داشته و به هنگام استفاده از مخلوط حلال ها نيز، نسبت هاي خاصي از حلال ها در مخلوط به عنوان تركيب بهينه انتخاب مي شود. از آنجائيكه در مخلوط حلال ها تعداد نسبتهاي (مولي و يا حجمي) حلالها مي‌تواند بينهايت باشد بنابراين اندازه‌گيري تجربي محلوليت در تمامي نسبتهاي مولي و يا حجمي امري غيرممكن و يا در صورت ممكن بودن كاري بسيار طولاني، وقت‌گير و پر هزينه مي‌باشد. به عنوان راه‌حل جايگزين، مدلهاي رياضي ارائه شده اند تا با تبيين رياضي پديده محلوليت در مخلوط حلال ها، تسهيلاتي را در اختيار آزمايشگر قرار دهند (۱۰-۱). برخي از مدل هاي ارائه شده فقط داراي قدرت هبستگي خوبي بوده و توان پيش بيني (بدون بكارگيري داده تجربي بعنوان داده آموزشي) مناسبي ندارند. علي ايحال، براساس گزارشهاي اخير با بكار گيري برخي از اين مدل ها و با استفاده از حداقل تعداد داده هاي تجربي، ميزان محلوليت تركيبات با دقت مناسبي مورد پيش بيني قرار گرفته است (۱۲-۱۱).

راه حل ديگر در مدلسازي داده هاي محلوليت در مخلوط حلال ها، استفاده از شبكه هاي عصبي مصنوعي است بدين ترتيب كه در نسبتهاي مولي معلوم، شبكه‌هاي عصبي مصنوعي را طراحي و آموزش داده و سپس با استفاده از شبكه آموزش ديده در ساير نسبتهاي مولي، ميزان محلوليت را با درصد خطايي قابل قبول پيش‌بيني نمود. علاوه بر اين در مواردي كه داده‌هاي محلوليت براي گروه خاصي از تركيبات در سيستم حلال معيني در منابع علمي گزارش شده است، اگر ميزان محلوليت براي تركيب جديدي از همين گروه در آن سيستم حلال مورد نياز باشد مي‌توان با استفاده از شبكه آموزش ديده با داده‌هاي موجود ، ميزان محلوليت را براي داروي جديد پيش‌بيني نمود. هرچند كه در اين گونه موارد نمي‌توان بطور قطع و دقيق ميزان محلوليت را بدست آورد ولي با تقريب بسيار خوب و با خطاي قابل قبول، مي توان ميزان محلوليت را محاسبه نمود.

هدف عمده مطالعه حاضر ارائه مدلي بر اساس شبكه‌هاي عصبي مصنوعي مي‌باشد كه بتوان بر اساس كمترين تعداد داده تجربي، ميزان محلوليت داروهاي شيميايي را در ساير نسبت هاي مولي، محاسبه نمود. علاوه بر اين، ارائه مدلي كه بتواند بر مبناي داده‌هاي تجربي براي گروه خاصي از داروها آموزش ديده و ميزان محلوليت داروهاي با ساختمان شيميايي مشابه كه براي آن داده تجربي در همان سيستم گزارش نشده است را محاسبه نمايد، نيز از ديگر اهداف مطالعه حاضر مي باشد. نهايتا داده هاي محلوليت يك داروي مشخص در مخلوط هاي متعدد آب و كمك حلال هاي مختلف نيز مدل سازي و مورد بررسي قرار گرفته است.

روش كار

الف ـ داروها و تركيبات شيميايي مورد مطالعه

نام داروهاي مورد مطالعه، نوع كمك حلال و منابعي كه داده‌هاي تجربي از آنها گرفته شده است در جدول شماره ۱ گزارش شده است. روش اجرا بدين صورت مي‌باشد كه داده‌هاي تجربي از منابع ذكر شده در يك فايل نرم افزار EXCEL و در ۳۵ سري داده جمع‌آوري شده‌اند. جزئيات اين داده ها در جدول شماره ۱ درج شده است.

ب ـ نرماليزه كردن داده‌ها

در پژوهش حاضر داده‌هاي تجربي كلا بين مقادير ۰/۱ و ۰/۹ نرماليزه شدند هدف از اين كار

توانـایي دادن به مـدل است که قادر باشد داده‌هايي کـه خـارج از داده‌هـاي تجـربي مـورد مطالعـه مـا مي‌باشد را نيز مدل سـازي کنـد. بـراي مثـال در ايـن مطـالعـه مـقادير ۰/۱ –۰ و ۰/۹-۱ بـه روش برون يـابي[1] محاسبه مـي شـوند بنـابراين در اجـراي برنامـه، شـبکه‌هـاي عصـبي مصـنوعي از داده‌هـاي نـرمـاليزه شده استفاده شـده اسـت و از آنجـايي کـه خـروجي شبـکـه نيـز بـين صـفر و يـک قـرار مي‌گيـرد (بـه عبارتـي نرماليـزه شده اسـت) در مسـير عکـس نرمـاليزه شـدن ميـزان محلوليـت غيرنرماليزه محاسبه مي‌شود (۱۳).

ج ـ نرم افزارهاي مورد استفاده

جهت ذخيره‌سازي داده‌ها و تعيين ميزان خطا و رسـم نمـودار از نـرم‌افـزار EXCEL و جهـت طراحـي شبکه‌هاي عصبي مصنوعي و نرماليزه کـردن و عکـس نرماليزه کردن نيز از نـرم‌افـزار Matlab نسـخه ۶/۱ استفاده شده است.

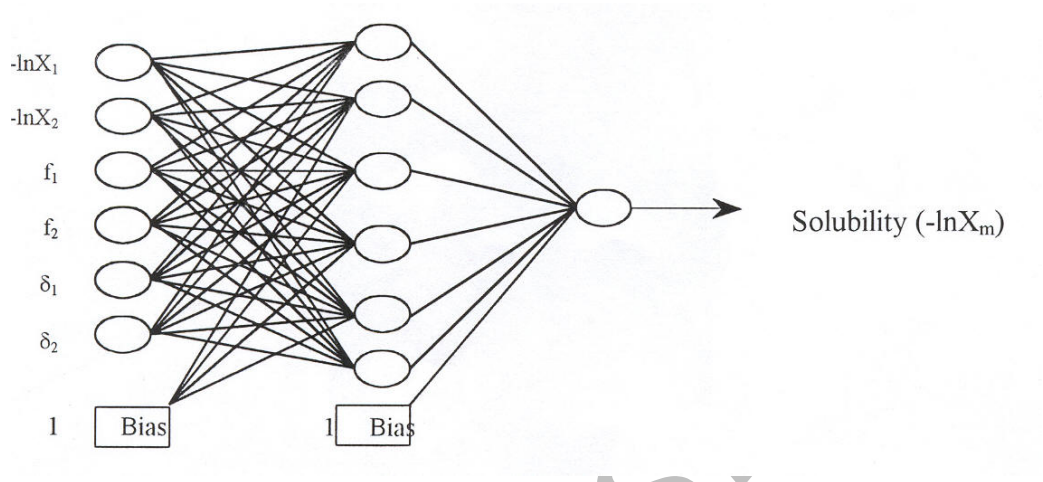
د ـ مشخصات شبکه‌هاي عصبي مصنوعي

در ايـن مطـالعه از شبکه‌هـاي عصـبي مصـنوعي سـه لايه بـا الگـوريتم آموزشـي انتشـار برگشـتي خطـا[2] و انطباقي[3] بـوده و پـارامـترهاي شبکه عبارتنـد از: سـرعت آمـوزش[4] معـادل ۰/۰۱ ، افـزايش سـرعت آمـوزش[5] معـادل ۱/۰۵ ، کـاهش سـرعت آمـوزش[6] ۰/۷ و مـومنـتـوم معادل ۰/۹ . ورودي‌هـاي شبکه را ميـزان منفـي لگـاريتـم طبـيـعي محلوليـت در حـلال هـاي خـالص يعـنـي آب ($-LnX_2$) و کمـک حلال ($-LnX_1$)، کسرمولي آب(f_2) و کمک حلال (f_1) و پـارامتر محلوليـت ترکيـب مـورد مطالعـه(δ_s) و پارامتر محلوليت کمک حلال (δ_1) تشکيل مـي‌دهـد. خروجـي شـبکه نيـز مـنـفـي لگاريـتـم طـبـيـعي محـلولـيت در مخـلوط حـلال هـا ($-Ln(X_M)$) مي‌بـاشد. بـه عبارت ديگر تعداد نرونهاي ورودي ۶ و تـعداد نـرون خروجي نيـز يـک عـدد مـي‌باشـد. تعداد نرون در لايه مخفي نيز بـه عنـوان يـک پـارامتر متغيـر در نظـر گرفتـه شـد و شـبکه‌هـايي بـا تعـداد نرونهاي مختلف در لايه مخفي طراحـي و ميـزان خطـا مورد مقايسه قرار گرفت. به طـوري که با ۵ نرون در لايه مخفي کمترين خطا حاصـل شده و تعداد ۵ عـدد به عنـوان تـعداد بهـينه انتـخاب گـرديد. شکل ۱ شماي کلي شبکه عصبي بکار رفـته در ايـن مطالعـه را نشان مي دهد.

ه ـ تقسيم‌بندي داده‌ها

داده‌هاي تـجربي بـه دو سري تقسيـم‌بنـدي شـدند ۱) سري آموزش[7] و ۲) سري ارزيابي[8] يـا پـيش بيني شـونده[9] . بـا اسـتفاده از سـري آمـوزش شـبکه‌هـاي طراحي شده ، مـورد آمـوزش قـرار مـي‌گيـرد. سـپس جهت اطمـينان از اين که شـبکه آمـوزش ديـده قـادر است که ساير مقادير را نيز مدل سازي نمايد از سري ارزيابي استفاده مي‌شـود و بعد از اتمام آموزش فقـط داده‌هاي ورودي مربـوط به سـري ارزيـابي بـه شـبکه داده مي‌شـود و داده هـاي خروجـي بـراي ايـن سـري محاسـبه شـده و نهايتـا مـيزان خـطا بـراي سـري ارزيابي به عنوان معياري جهت عموميت‌پذيري شـبکه محاسبه ميشود.

1- Extrapolation
2- Feed forward back propacation error
3- Adaptive
4- Learning rate
5- Learning rate increase
6- Learning rate decrease
7-Training
8- Validation
9- Prediction



شكل۱ شماي كلي شبكه عصبي بكار رفته در اين مطالعه

بـــه عنـــوان مـعيـــاري از دقـــت عمـــلكرد مـدل هـا كـــــه قـابـل مقـايسـه بـا انحـــــراف استـانـدارد نسـبي[1] باشـــد، از رابـــطه ميـانگين درصـــد خطـاي (MPD: Mean percentage deviation) زيـــر استفاده شده است:

$$MPD = \frac{100}{N}\sum_{1}^{N}\left|\frac{X_m^{Calculated} - X_m^{Observed}}{X_m^{Observed}}\right|$$

كه در آن $X_m^{Calculated}$ و $X_m^{Observed}$ بـه ترتيـب ميـزان محـلوليت محاسبه شده و ميزان محلـــوليت تجربـي و N نيـز نشان دهنده عداد نمونـه در هـــر ســـري مـي بـاشـــد. ميـانگين كـل MPD نيـز بـا اختصـار OMPD: Overall mean percentage deviation در مقـــايسه هـــا لحـــاظ شـد. بـــراي مـــحاسبـــه خـــطا بـــــراي تـــك تـــــك نـــقـــاط تـــجربـــي (IPD: Individual percentage deviation) رابـــطه زير استفاده مي شود.

$$IPD = 100\left|\frac{X_m^{Calculated} - X_m^{observed}}{X_m^{observed}}\right|$$

و - مدل رگرسيون خطي چند متغيـره : (MLR) (Multiple linear regression

اين مدل بر مبناي مدل مخلوط هاي دوتايي نزديك به ايده آل ردليخ - كيستر مي باشد (٦) و به صورت كلي زير بيان مي شود:

$$\ln X_m = f_1 \ln X_1 + f_2 \ln X_2 + f_1 f_2 \sum_{i=0}^{2} M_i (f_1 - f_2)^i$$

كه در آن M_i شاخص بيانگر برهم كنش هاي متقابـل در محـلول بـوده و بـروش حـداقل مربعـات محاسـبه مي شود (١٤). بطوري كه اشاره شد ايـن مـدل توسـط آكري و با بكارگيري پايه هـاي اسـتدلالي منصـوري و همكاران (١٥) براي توصيف محلوليت مواد در مخلوط حلال ها ارائه شده است. كاربردهاي اين معادله بـراي توصيف محلوليـت مـواد غيـر قطبـي در مخلـوط هـاي

4- RSD: Relative standard deviation

دوتائي (۱۶) و سه تائي (۱۹-۱۷) غير آبي و نيز محلوليت داروها در مخلوط هاي آب – كمك حلال آلي (۲۰) و نيز محاسبه محلوليت داروهاي با ساختمان شيميائي مشابه (۲۱) به كار گرفته شده است. اين معادله علاوه بر محاسبه محلوليت در مخلوط حلال ها در محاسبه ميزان تحرك الكتروفورتيك داروها در محلول الكترولیت هاي چند حلالي (۲۴-۲۲)، ثابت ناپايداري تركيبات شيميائي در مخلوط حلال ها (۲۵)، ثابت تفكيك اسيدي داروها در مخلوط دو حلالي (۲۶)، ثابت دي الكتريك مخلوط حلال ها (۲۷) و نيز كشش سطحي مخلوط حلال ها (۲۸) به كار گرفته شده است.

نتايج و بحث

الف - محلوليت يك دارو در مخلوط دوحلالي معين

اولين مرحله مطالعه، استفاده از تمام نقاط مربوط به يكسري از داده‌ها (داده‌هاي مربوط به هر رديف از جدول ۱) به عنوان سري آموزش مي‌باشد. بدين صورت كه با كل داده‌هاي يك سري، شبكه آموزش داده شده و بعد از آموزش شبكه ، ميزان محلوليت در مخلوط هاي دو حلالي براي همان سري و نهايتا ميزان خطاي MPD محاسبه گرديد (متد ۱). نتايج در ستون ششم جدول ۱ گزارش شده است. مشابه همين براي مدل MLR اجرا شد و نتايج اين روش نيز در ستون پنجم گزارش شده است.

نتايج حاصل از آناليز عددي نشان مي دهد كه مدل ANN مي تواند همبستگي بسيار خوبي را بين داده ها ايجاد نمايد. مقادير MPD كلي (OMPD) براي ANN و MLR به ترتيب ۰/۶۵±۰/۹۰ و ۴/۰۱ ± ۵/۵۶ مي باشد (متد۱). آزمون آماري t-test مزدوج نشان مي دهد كه اختلاف معني داري در بين دو روش وجود دارد ($p<0/005$).

نتايج حاصل از درصد فراواني ميزان خطاي انفرادي در سه فاصله ۱۰%> و ۳۰-۱۰% و ۳۰%< در شكل۲ نشان داده شده است. نتايج حاصل براي شبكه هاي عصبي نشان مي دهد كه كليه خطا ها زير ۱۰ درصد مي باشد.

جهت ارزيابي قابليت پيش بيني مدل ها از حداقل تعداد داده ها براي آموزش استفاده شد. بدين صورت كه از هر سري داده، ۵ نقطه به عنوان سري آموزش استفاده شد، و پس از آموزش مدل، با استفاده از مدل هاي آموزش ديده ميزان محلوليت در ساير كسرهاي مولي مورد پيش بيني قرار گرفت. ملاك انتخاب اين ۵ نقطه برمبناي فاصله هاي تقريبا ثابتي از كسرهاي مولي يا حجمي حلال ها بود. مقادير MPD براي دو مدل ANN و MLR در جدول ۱ گزارش شده است (متد۲).

در بين نتايج مدل ANN ، كمترين و بيشترين خطا به ترتيب مربوط به سيستم هاي متيل پارا-هيدروكسي بنزوات در آب-پروپيلن گليكول و سولفامتوكسازول در آب-ديوكسان با ۳/۳۱ و ۱۹/۱۲% مي باشند.

كمترين و بيشترين مقاديرMPD براي مدل MLR بترتيب معادل۲/۵۴ براي سيستم نفتالن در آب-اتيلن گليكول و ۴۶/۰۲% براي سيستم سولفاپيريدين در آب-ديوكسان مي باشد. بر اساس مطالعه فوق مشخص است كه ANN نسبت به روش MLR از قدرت پيش بيني بهتري برخوردار مي باشد. ميانگين خطاي كلي براي مدل هاي ANN و MLR به ترتيب برابر ۳/۸۴ ±۹/۰۴ و ۸/۵۰± ۱۱/۳۳ بوده و بين نتايج

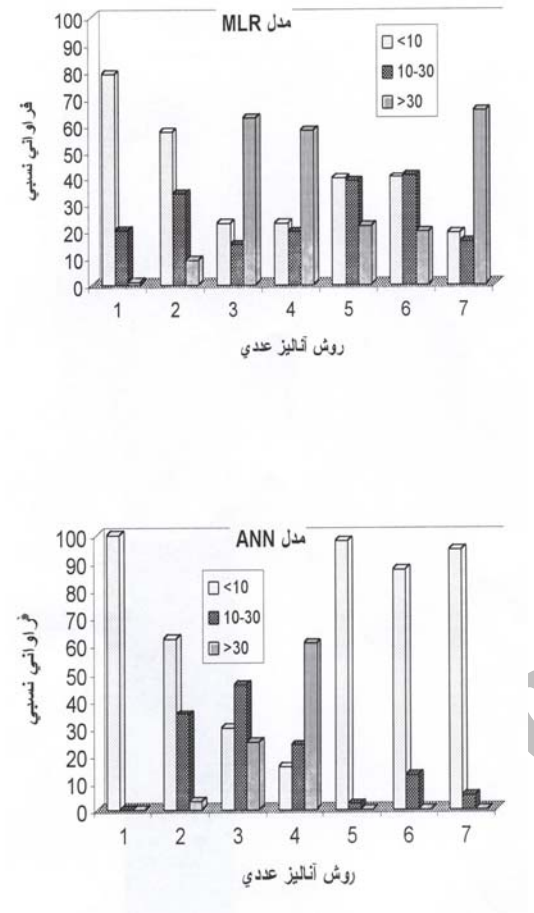
دو روش اختلاف معني داري وجود دارد ($p<۰/۰۰۰۸$).

جهت بدست آوردن مدلي عمومي براي محاسبه ميزان محلوليت در مخلوط هاي دوتايي حلال- كمك حلال كليه نقاط در ۳۵ سري داده جهت آموزش مدل هاي ANN و MLR مورد استفاده قرار گرفت و با استفاده از مدل هاي آموزش ديده ميزان محلوليت براي كليه داده ها مورد محاسبه قرار گرفت و نتايج در جدول ۱ گزارش شده است (متد ۳).

ميانگين خطاي كلي براي ANN و MLR به ترتيب ۱٤/۷٦±۲٤/۷٦ و ۹۰/۷۳±۹۰/٤۲ مي باشد كه اختلاف معني داري بين دو مقدار بدست آمده وجود دارد($p<۰/۰۰۰۵$) چنين خطاي بالايي براي هر دو روش دور از انتظار نمي باشد زيرا تركيبات مورد مطالعه از لحاظ ميزان قطبيت كه يكي از پارامتر هاي موثر در ميزان محلوليت مي باشد با همديگر اختلاف دارند.

جهت ارزيابي توانايي پيش بيني مدل هاي عمومي تمام نقاط موجود در سري هاي فرد جدول ۱ به عنوان سري آموزش مورد استفاده قرار گرفت با استفاده از مدل هاي آموزش ديده ميزان محلوليت در سري هاي زوج جدول۱ محاسبه شد (متد ٤).

ميانگين خطا براي ANN و MLR برابر ۵۷/۸۸±۵۵/۹۷ و ۹۳/۵۵±۸۱/۱۰ مي باشد كه آزمون ها آماري وجود اختلاف معني دار ما بين دو روش را تائيد نمي نمايد ($p> ۰/۲۵$). براساس شكل ۲ مدل ANN داراي توزيع IPD بهتري مي باشند.



شكل۲ نمودار درصد خطاهاي انفرادي مرتب شده در سه گروه زير ۱۰ %، ۳۰-۱۰ % و بالاي ۳۰ % براي مدلهاي

ب - محلوليت داروهاي مختلف در يك مخلوط دوحلالي معين

جهت نشان دادن قابليت هاي كاربردي مدلهاي ANN و MLR در مدل سازي محلوليت داروهاي مختلف در يك سيستم حلال -كمك حلال معين، با به كارگيري داده هاي مربوط به سيستم هاي دو حلالي معلوم مدل ها آموزش ديده و ميزان محلوليت براي اين سري داده ها با استفاده از مدل هاي آموزش ديده محاسبه شدند.

نتايج حاصل در جدول ۲ گزارش شده است (متـد۵). ميانگين خطاهاي محاسبه شده بـراي ANN و MLR به ترتيـب برابـر بـا ۱/۰۵±۲/۰۲ و ۸/٤٦±۲۰/۳٦ بوده و اختلاف آماري معني داري بين دو روش وجـود دارد (p<۰/۰۰۰۵).

جدول۲ توان همبسته نمودن مدلهاي مورد مطالعه براي داروهاي مختلف در سيستم آب-كمك حلال مشخص

Method/ Cosolvent	Set numbers in Table 1	N	Max-IPD[a]	MPD[a]	S.D. % of MPD[a]
MLR:					
Dimethylformamide	2-3	25	26.05	10.28	9.95
Dioxane	4-17	233	174.86	25.79	27.91
Ethanol	18-22	60	147.71	22.73	33.80
Ethylene glycol	23-24	35	78.14	16.35	17.18
Propylene glycol	27-35	101	52.04	13.18	12.49
			OMPD	20.36	
ANN:					
Dimethylformamide	2-3	25	4.67	0.96	1.08
Dioxane	4-17	233	23.97	3.43	3.44
Ethanol	18-22	60	12.95	2.71	2.38
Ethylene glycol	23-24	35	7.12	2.61	2.16
Propylene glycol	27-35	101	5.76	1.88	1.35
			OMPD	2.02	

(a داده هاي مربوط داروهاي مختلف در سيستم آب – كمك حلال مشخص به عنوان يك سري داده در نظر گرفته شده اند(متد۵).

ج - محلوليت داروهاي با ساختار مشـابه در يـك مخلوط دو حلالي معين

براي داده‌هاي محلوليت داروهاي با ساختار مشابه در هرگروه داروئي يك شبكه مجـزا طراحـي و آمـوزش داده شد (متد٦). در نتيجه چنين مطالعه‌اي مي‌توان بـا در دسـت داشـتن ميـزان محلوليـت يـك گـروه از تركيبات شيميايي مشابه در سيستم حلال معين كه در منابع علمي گزارش شده اسـت، يـك شـبكه آمـوزش داده شده و با اسـتفاده از آن ميـزان محلوليـت در آن سيستم حلال براي ساير اعضاء آن گـروه داروئـي كـه ساختار مشـابهي دارنـد، را بـا تقريـب و خطـاي خـوبي بدسـت آورد. در ايـن مطالعـه سـه گـروه داروهـاي گزانتيني، سولفوناميدها و نيز بنزوات ها مورد مطالعـه قرار گرفت بطوري كه داده هاي مربوط به هر كدام از گروه ها به عنوان سري آموزش در نظر گرفته شده و مدلها بـر اسـاس ايـن داده هـا آمـوزش ديـده سـپس ميزان محلوليت براي اين داروها محاسـبه شـد. نتـايج در جـدول ۳ درج شـده اسـت. ميـانگين خطـا بـراي ANN و MLR بـــه ترتيـــب ۲/۰۲±٤/۷۰ و ٦/٦٥ ±۱۸/۳۷ % مي باشد و بين نتايج حاصل اختلاف معني داري وجود دارد(p<۰/۰۰۰۵).

جدول۳ توان همبسته نمودن روشهاي MLR و ANN براي داروهايي كه داراي ساختار مشابهي مي باشند.

Method/Solute	Set numbers in Table 1	N	Maximum IPD[a]	IPD[a]	S.D. % of MPD[a]
MLR:					
Sulpha drugs in water-dioxane	8-15	142	138.19	25.38	28.24
Xanthines in water-dioxane	4, 16, 17	48	76.60	17.59	17.98
Benzoates in water-propylene glycol	27-30,32-35	88	51.12	12.14	11.87
			OMPD	18.37	
ANN:					
Sulpha drugs in water-dioxane	8-15	142	25.16	6.76	5.37
Xanthines in water-dioxane	4, 16, 17	48	7.04	2.71	1.89
Benzoates in water-propylene glycol	27-30,32-35	88	14.24	4.64	3.20
			OMPD	4.70	

a) داده هاي مربوط داروهاي مشابه در سيستم آب – كمك حلال مشخص به عنوان يك سري داده در نظر گرفته شده اند(متد٦).

د - محلوليت يك داروي مشخص در مخلوط هاي دو حلالي متفاوت

بعنوان امكان محاسباتي ديگر كه داراي كاربردهاي عملي در صنايع داروسازي مي باشد سيستم‌هايي در نظر گرفته شد كه مربوط به يك گونه خاص داروئي در سيستم‌هاي دو حلالهاي متفاوت مي‌باشد. بدين صورت كه داده‌هاي مربوط به سه تركيب تئوفيلين، پاراستامول و كافئين در حلالهاي متفاوت هركدام به عنوان يكسري داده در نظر گرفته شده و سه شبكه متفاوت نيز با استفاده از داده‌هاي فوق آموزش داده شد. نتايج حاصل در جدول شماره ٤ گزارش شده است (متد ۷).

جدول ٤ توان همبسته نمودن روشهاي MLR و ANN براي يك داروي مشخص در مخلوط هاي دوحلالي متفاوت

Method/Cosolvent	Set numbers in Table 1	N	Maximum IPD[a]	MPD[a]	S.D. % of MPD[a]
MLR:					
Theophylline	1,17, 25-26	63	809.81	105.59	192.99
Paracetamol	6, 20	30	112.09	37.56	26.85
Caffeine	2, 4	27	219.44	58.41	58.71
			OMPD	67.19	
ANN:					
Theophylline	1,17, 25-26	63	13.19	5.14	3.23
Paracetamol	6, 20	30	10.74	3.06	2.52
Caffeine	2, 4	27	4.99	1.87	1.54
			OMPD	3.36	

a) داده هاي مربوط داروهاي خاص در سيستم آب – كمك حلال متفاوت به عنوان يك سري داده در نظر گرفته شده اند (متد ۷)

ميانگين خطا براي ANN و MLR به ترتيب ۱/٦٦±۳/۳٦ و ۳٤/۸۵ ±٦۷/۱۹ % مي باشد و بين نتايج حاصل اختلاف معني داري وجود دارد($p<۰/۰۰۰۵$). بر اساس اين مطالعه اگر داده‌هاي مربوط به محلوليت يك داروي خاص در سيستم هاي دو حلالي متفاوت در دست باشد، مي‌توان ميزان محلوليت را در ساير مخلوط دو حلالي و با در دست داشتن پارامترهاي مورد نظر بدست آورد.

نتيجه گيري

براساس نتايج اين مطالعه مشخص ميشود كه از بين هفت روش آناليز عددي ارائه شده ، در شش مورد

شبکه هـاي عصـبي مصـنوعي نسـبت بـه روش MLR بهتر مي باشند و در يك مورد نيز اختلاف معنـي داري بـين ANN و MLR مشـاهده نمـي شـود. دامنـه تغييرات ميانگين كلي خطاها براي روش ANN كمتر از روش MLR مـي باشـد. بـر ايـن اسـاس اسـتنباط ميشود كه شبكه هاي عصبي مصنوعي ابزار محاسـباتي توانمندي براي پيش بيني ميزان محلوليـت داروهـا در مخلـوط دوحلالـي بـوده و انتظـار مـي رود خطاهـاي محاسباتي پائين تري در مقايسه با روش MLR ايجاد نمايند.

References:

1- Adjei, A., Newburger, J., Martin, A. Extended Hildebrand approach. Solubility of caffeine in dioxane-water mixtures. J. Pharm. Sci., 1980, 69: 659-661.

2- Yalkowsky, S.H., Roseman, T., In: Yalkowsky, S.H. (Ed.), Solubilization of Drugs by Cosolvents. Marcel Dekker, New York, 1981, pp. 91-134.

3- Williams, N.A., Amidon, G.L. Excess free energy approach to the estimation of solubility in mixed solvent systems I. Theory. J. Pharm. Sci., 1984, 73: 9-13.

4- Ochsner, A.B., Belloto, R.J., Jr., Sokoloski, T.D. Prediction of xanthine solubilities using statistical techniques. J. Pharm. Sci., 1985, 74: 132-135.

5- Acree, W.E., Jr., Zvaigzne, A.I. Thermodynamic properties of nonelectrolyte solution. 4. Estimation and mathematical representation of solute activity coefficient and solubilities in binary solvents using the NIBS and modified Wilson equations. Thermochim. Acta, 1991, 178: 151-167.

6- Acree, W.E., Jr. Mathematical representation of thermodynamic properties. Part II. Derivation of the combined nearly ideal binary solvent (NIBS)/Redlich-Kister mathematical representation from a two-body and three-body interactional mixing model. Thermochim. Acta, 1992, 198: 71-79.

7- Khossravi, D., Connors, K.A. Solvent effect on chemical processes. I: Solubility of aromatic and heterocyclic compounds in binary aqueous-organic solvents. J. Pharm. Sci., 1992, 81 : 371-379.

8- Fan, C., Jafvert, C.T. Margules equations applied to PAH solubilities in alcohol-water mixtures. Environ. Sci. Technol., 1997, 31: 3516-3522.

9- Barzegar-Jalali, M., Jouyban-Gh., A. A general single model from theoretical cosolvency models. Int. J. Pharm., 1997, 152: 247-250.

10- Jouyban-Gh., A. The modified Wilson model and predicting drug solubility in water-cosolvent mixtures. Chem. Pharm. Bull., 1998, 46: 1058-1059.

11- Jouyban-Gh., A., Dastmalchi, S., Chan, H.K., Hanaee, J., Javanmard, A., Barzegar-Jalali, M. Solubility prediction for furosemide in water-cosolvent mixtures using the minimum number of experiments. Drug Dev. Ind. Pharm., 2001, 27: 577-583.

12- Jouyban-Gh., A., York, P., Hanna, M., Clark, B.J. Solubility prediction of salmeterol xinafoate in water-dioxane mixtures. Int. J. Pharm., 2001, 216: 33-41.

13- Despagne, F., Massart, D.L. Neural networks in multivariate calibration. Analyst 1998, 123: 157R-178R

14- Jouyban-Gh., A., Hanaee, J. A novel method for improvement of predictability of the CNIBS/R-K equation. Int. J. Pharm., 1997, 154: 245-247.

15- Hwang, C.A., Hostle, J.C., Hall, K.R., Mansoori, G.A. A simple relation to predict or to correlate the excess function of multicomponent mixtures. Fluid Phase Equilibria, 1991, 62: 173-189.

16- Acree, Jr., W.E. Polycyclic aromatic hydrocarbons: Binary nonaqueous systems. Part 1 (Solutes A-E), IUPAC Solubility Data Series, 1995, Vol. 58, Oxford University Press, Oxford.

17- Pribyla, K. J., Acree, Jr., W.E. Solubility of anthracene in ternary dibutyl ether + alcohol + heptane solvent mixtures at 298.15 K. J. Chem. Eng. Data, 1999, 44: 1259-1261.

18- Fishback, S., Duenas, S. Kuehn, N., Pacheco, J. , Acree, Jr., W.E. Solubility of pyrene in ternary propanol + butanol + heptane solvent mixtures at 299.15 K. J. Chem. Eng. Data, 2002, 47: 62-64.

19- Jouyban-Gh., A., Clark., B.J., Acree, Jr., W.E. Models to predict solubility in ternary solvents based on sub-binary experimental data. Chem. Pharm. Bull., 2000, 48: 1866-1871.

20- Jouyban-Gh., A., Valaee, L., Barzegar-Jalali, M., Clark, B.J., Acree, Jr., W.E. Comparison of various cosolvency models for calculating solute solubility in water-cosolvent mixtures. Int. J. Pharm., 1999, 177: 93-101.

21- Jouyban-Gh., A., Barzegar-Jalali, M., Acree, Jr., W.E. Solubility of structurally related drugs in binary solvent mixtures. Int. J. Pharm., 1998, 166: 205-209.

22- Jouyban-Gh., A., Khaledi, M.G., Clark, B.J. Calculation of electrophoretic mobilities in water-organic modifier mixtures in capillary electrophoresis. J. Chromatogr. A, 2000, 868: 277-284.

23- Jouyban, A., Khoubnasabjafari, M., Chan, H.K., Altria, K.D., Clark, B.J. Predicting electrophoretic mobility of

beta-blockers in water-methanol mixed electrolyte system. Chromatographia, 2003, 57: 191-196.

24- Jouyban, A., Grosse, S.C., Chan, H.K., Coleman, M.W., Clark, B.J. Mathematical representation of electrophoretic mobility of basic drugs in ternary solvent buffers in capillary zone electrophoresis. J. Chromatogr. A, 2003, 994: 191-198.

25- Jouyban, A., Chan, H.K., Barzegar-Jalali, M., Acree, Jr., W.E. A model to represent solvent effects on the chemical stability of solutes in mixed solvent systems. Int. J. Pharm., 2002, 243: 167-172.

26- Jouyban, A., Chan, H.K., Clark, B.J., Acree, Jr., W.E. Mathematical representation of apparent acid dissociation constants in aqueous-organic solvent mixtures. Int. J. Pharm., 2002, 246, 135-142.

27- Jouyban, A., Soltanpour, Sh., Chan, H.K. A simple relationship between dielectric constant of mixed solvents with solvent composition and temperature. Int. J. Pharm., 2003, in press.

28- Jouyban, A., Fathi, A., Barzegar-Jalali, M., Acree, Jr., W.E. Correlation of surface tension of mixed solvent with solvent composition, Pharmazie 2001, in press.

29- Herrador, M.A., Gonzalez, A.G. Solubiliy prediction of aqueous N,N-dimethylformamide mixtures using the extended Hildebrand solubility approach. Int. J. Pharm., 1997 156: 239-244.

30- Martin, A., Wu, P.L., Adjei, A., Lindstrom, R.E., Elworthy, P.H. Extended Hidlebrand solubility approach and the log-linear solubility equation. J. Pharm. Sci., 1982, 71: 849-856.

31- Wu, P.L., Martin, A. Extended Hildebrand solubility approach: p-Hydroxybenzoic acid in mixtures of dioxane and water. J. Pharm. Sci., 1983, 72: 587-595.

32- Romero, S., Reillo, A., Escalera, B., Bustamante, P. The behaviour of paracetamol in mixtures of aprotic and amphiprotic-aprotic solvents. Relationship of solubility curves to specific and nonspecific interactions. Chem. Pharm. Bull., 1996, 44: 1061-1064.

33- Bustamante, C., Bustamante, P. Nonlinear enthalpy-entropy compensation for the solubility of phenacetin in dioxane-water solvent mixtures. J. Pharm. Sci., 1996, 85: 1109-1111.

34- Bustamante, P., Escalera, B., Martin, A., Selles, E. A modification of the extended Hildebrand approach to predict the solubility of structurally related drugs in solvent mixtures. J. Pharm. Pharmacol., 1993, 45: 253-257.

35- Reillo, A., Cordoba, M., Escalera, B., Selles, E., Cordoba, M., Jr. Prediction of sulfamethiazole solubility in dioxane-water mixtures. Pharmazie, 1995, 50: 472-475.

36- Reillo, A., Bustamante, P., Escalera, B., Jimenez, M.M., Selles, E. Solubility parameter-based methods for predicting the solubility of sulfapyridine in solvent mixtures. Drug Dev. Ind. Pharm., 1995, 21: 2073-2084.

37- Reillo, A., Escalera, B., Selles, E. Prediction of sulfanilamide solubility in dioxane-water mixtures. Pharmazie, 1993, 48: 904-907.

38- Martin, A., Wu, P.L., Velasquez, T. Extended Hildebrand solubility approach. Sulfonamides in binary and ternary solvents. J. Pharm. Sci., 1985, 74: 277-282.

39- Martin, A., Paruta, A.N., Adjei, A. Extended Hildebrand solubility approach: Methylxanthines in mixed solvents. J. Pharm. Sci., 1981, 70: 1115-1120.

40- Martin, A., Newburger, J., Adjei, A. Extended Hildebrand solubility approach: Solubility of theophylline in polar binary solvents. J. Pharm. Sci., 1980, 69: 784-491.

41- Jouyban-Gh., A., Romero, S., Bustamante, P., Clark, B.J. Multiple solubility maxima of oxolinic acid in mixed solvents and a new extension of Hildebrand solubility approach. Chem. Pharm. Bull., 2000, 48: 175-178.

42- Bustamante, P., Ochoa, R., Reillo, A., Escalera, J.B. Chameleonic effect of sulfanilamide and sulfamethazine in solvent mixtures. Solubility curves with two solubility maxima. Chem. Pharm. Bull., 1994, 42: 1129-1133.

43- Rubino, J.T., Obeng, E.K. Influence of solute structure on deviation from log-linear solubility equation in propylene glycol: water mixtures. J. Pharm. Sci., 1991, 80: 479-483.

a) N: **تعداد نقاط تجربي در هر سري داده**

b) **كليه نقاط در هر سيستم دو حلالي به عنوان سري آموزش شبكه مورد استفاده قرار گرفته و با استفاده از شبكه آموزش ديده سپس محلوليت همان نقاط پيش بيني شد (متد۱).**

c) **پنج نقطه در هر سيستم دو حلالي به عنوان سري آموزش شبكه مورد استفاده قرار گرفته و با استفاده از شبكه آموزش ديده بقيه نقاط موجود در آن سيستم مورد پيش بيني قرار گرفته است (متد۲).**

d) **كليه نقاط در تمام ۳۵ سري داده به عنوان سري آموزش در نظر گرفته شده و بعد از آموزش شبكه دومرتبه نقاط مذكور مورد پيش بيني قرار گرفته اند(متد۳).**

e) **سري هاي فرد به عنوان سري آموزش و سري هاي زوج به عنوان سري پيش بيني مورد استفاده قرار گرفت (متد٤).**