

Mesterséges neurális hálózatok predikciós képességének összehasonlítása tabletták mechanikai tulajdonságai alapján

SOVÁNY Tamás, IFJ. KÁSA Péter és HÓDI Klára*

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszer technológiai Intézet, Eötvös u. 6., 6720, Szeged, Magyarország

1. Bevezetés

A tabletták a gyógyszerkincs legnagyobb hányadát kitevő gyógyszerforma. A felhasznált anyagok és a felhasznált berendezés tulajdonságai valamint az előállításuk során lejátszódó folyamatok komplex módon befolyásolják a tabletták poszt-kompressziós tulajdonságait. A fejlesztés során elengedhetetlenül fontos a fent említett paraméterek hatásának megismerése. Ezek a komplex, gyakran nemlineáris összefüggést mutató folyamatok kiválóan modellezhetők mesterséges neurális hálózatok segítségével.

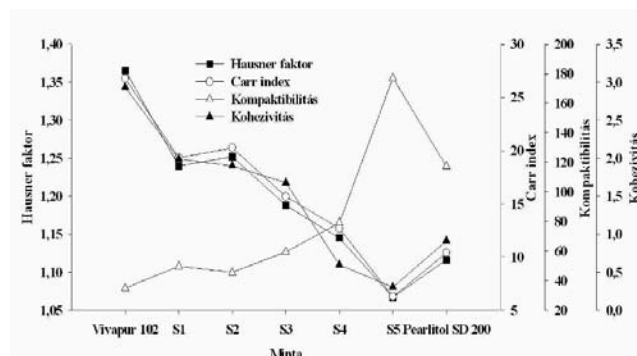
Ezen hálózatok működése az emberi idegrendszer működésének matematikai modelljén alapul. Megfelelő algoritmusok alkalmazásával képesek szerkezetük megváltoztatására, ezáltal pedig bizonyos problémákhoz történő alkalmazkodásra, azaz képesek a „tanulásra”. Megfelelő tanítás után pedig, képesek a betáplált paraméterek alapján előrejelzést adni a folyamat várható eredményére vonatkozóan. Alkalmazhatóságukat és előnyeiket a gyógyszer technológiai folyamatok modellezésében több szerző is vizsgálta az utóbbi évtizedben.¹⁻⁷ A hálózatok neuronokból és a közöttük kapcsolatot teremtő súlyvektorokból állnak, szerveződésük alapján két fő csoportra oszthatjuk őket. Ellenőrizetlen hálózat esetén a neuronok száma és elhelyezkedése nem előre meghatározott, hanem a tanulási folyamat során alakul ki, ezeket önfejlesztő hálózatoknak is nevezik. Az információt itt a hálózat topológiai térképe fogja meghatározni. Ellenőrzött hálózat esetén a neuronok rétegekbe rendeződnek, ezek funkciója, illetve a neuronok száma és elhelyezkedése előre meghatározott. A tanulási folyamat során ezekben a súlyvektorok értékének változása hordozza az információt. Előnyük, hogy működésük jobban átlátható és szabályozható. Munkánk során négy különböző elven működő ellenőrzött hálózat predikciós képességét hasonlítottunk össze.

Referenciaként lineáris modellt használtunk, mely a legegyszerűbb struktúrájú modell, néhány szerző nem is tekinti igazi neurális hálózatnak. Ezen kívül vizsgáltuk még a „Radial Basis Function” (RBF),⁸ „Generalized Regression Neural Network” (GRNN)^{8,9} és „Multilayer Perceptron” (MLP)^{10,11} hálózatok predikciós képességét is különböző beállítások alkalmazása mellett.

2. Eredmények és diszkusszió

A preformulációs eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az alapanyagok morfológiai és porreológiai tulajdonságai

nagy különbségeket mutattak. A szilárd kötőanyagként széles körben alkalmazott mikrokristályos cellulóz szemcséinek anizometrikus alakja miatt meglehetősen rossz folyási tulajdonságokkal rendelkeznek, melyet jól mutatnak a Hausner faktor és a Carr index magas értékei is (1. ábra).¹² A szabálytalan szemcsealak ezen kívül megakadályozza az egyenletes elrendeződést, ami kedvezőtlenül befolyásolja a szemcsék viselkedését a tömörödés során. Ezzel szemben a porlasztva szárított mannit izometrikus szemcséi kiváló folyási tulajdonságai mellett a szabályos szemcsék egyenletes rendeződéséből adódóan megfelelő tömöríthetőséggel is rendelkeznek, így kiválóan alkalmas a cellulóz szemcsék előnytelen tulajdonságainak javítására, míg a cellulóz képes kiküszöbölni a mannit kis kohezivitásából adódó szilárdsági problémákat.¹³ A porkeverékek tulajdonságai egyenletesen változtak az anyagi összetételnek megfelelően.



1. Ábra. A porok és porkeverékek folyási és tömörödési tulajdonságai.

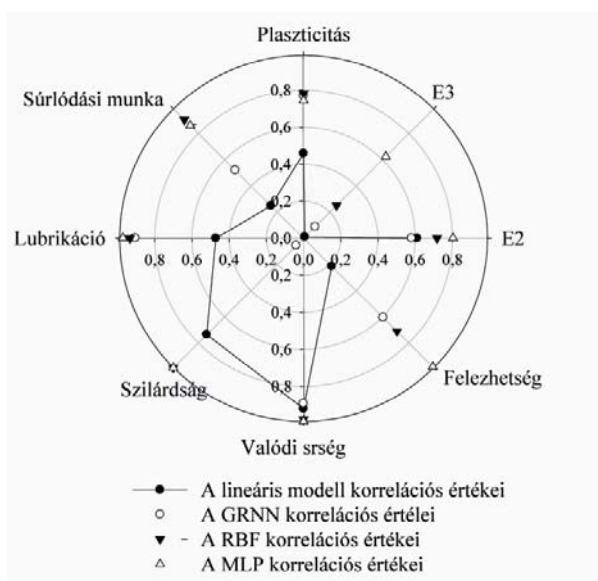
Az anyagkeverékek préselési erőgörbéiből számolt értékek elemzése során jelentős eltérések voltak megfigyelhetők azok viselkedésében. Az eredmények egyértelműen arra utaltak, hogy a préselés során a legkedvezőbb tulajdonságokat az S3-as minta mutatja. Mind a plaszticitás, mind a lubrikáció vagy a súrlódási munka optimum értéket mutatott ennél a mintánál, ami arra utal, hogy ennél az anyagösszetételnél legjobb a szemcsék tömörödése és a kötések kialakulása.¹⁴ Ez a megfigyelés tükröződött abban is, hogy a komplex háttérű, szilárdságtól és szerkezettől egyaránt függő felezhetőség megfelelő értékeket mutatott a folyamatosan csökkenő szilárdság és növekvő porozitás ellenére is.

A fent említettek azt mutatják hogy a neurális hálózatokkal vizsgált paraméterek nagy része nemlineáris összefüggést mutatott a bemeneti paraméterekkel. Ennek megfelelően a lineáris aktivációs függvényt „Singular Value

* Tel.: 62/545576 fax: 62/545571 e-mail: klara.hodi@pharm.u-szeged.hu

Decomposition” algoritmust^{15,16} használó, egyrétegű lineáris modell elégtelen predikációs képességeket mutatott a külső validálás során (2. ábra).

Az átlagos észlelt és jóslt korrelációs érték 0,5 alatt maradt. A többretegű RBF hálózat esetében a rejtett réteg neuronjai gauss aktivációs függvényvel dolgozva a bemeneti paraméterek osztályozását végzik, melyhez többféle algoritmus alkalmazható. Ezeknél a hálózatoknál az általánosan alkalmazott ajánlásnak megfelelően a rejtett neuronok száma a kimeneti paraméterek számánál egyel kisebb volt. Ezek a hálózatok az összes használt beállítás mellett statisztikailag szignifikánsan ($p < 0,05$) jobb eredményt adtak a Kruskal-Wallis alapján, mint a lineáris modell.



2. Ábra. A különböző neurális modellek predikációs teljesítménye.

A különböző beállítások között nem volt szignifikáns különbség, azonban egyedül a „K-Means” algoritmus¹⁷ alapján végzett osztályozást, „K-Nearest neighbours” módszer alapján végzett szóródás állítás mellett növekedett az átlagos észlelt-jóslt korrelációs koefficiens 0,8 érték fölé. A GRNN hálózatok működése hasonló a RBF hálózatokéhoz, azonban szerkezetük jóval bonyolultabb. Két rejtett réteggel rendelkeznek, amelyekből az első az RBF hálózatoknál látott módon végzi a bemenő paraméterek osztályozását, azonban itt minden tanítási esethez külön neuron tartozik. A második réteg általában lineáris transzformációk segítségével segít a beérkező eredmények súlyozott átlagának kiszámításában. A hasonlóságok ellenére azonban ezek a hálózatok nagyon rosszul teljesítettek a külső validáció során. Statisztikailag a lineáris modell teljesítményével volt összevethető az általuk produkált eredmény. A MLP hálózatok előnye az előbb tárgyalt rendszerekhez képest a jóval nagyobb variálhatóság. Egy vagy több rejtett réteget is képesek kezelni, tetszőleges számú rejtett neuronnal. Az aktivációs függvények szempontjából is sok lehetőség áll rendelkezésre; logaritmikus, hiperbolikus vagy lineáris függvények egyaránt használhatóak. A nagy variabilitás igen népszerűvé tette a MLP-t, így számos tanítási algoritmust fejlesztettek hozzá. A rendelkezésre álló algoritmusok közül két gradiens alapú (conjugate gradient descent,

quasi-Newton) valamint három hiba visszaterjesztésen alapuló (backpropagation, quickpropagation, delta-bar-delta) algoritmust teszteltünk.^{11,18-19} A hálózat struktúrájának kialakításánál az irodalomban fellelhető ajánlások alapján jártunk el. Egy rejtett réteget alkalmazva, a rejtett neuronok számát 5 és 12 között variáltuk, logaritmikus szigmoid aktivációs függvény alkalmazásával. A tanulásra fordítható ciklusok számát 10000-ben maximalizáltuk. A túllillesztés megakadályozására stop kritériumot alkalmaztunk, mely szerint a tanulási folyamat megáll, ha a tanulási és szelekciós hibaértékek közötti különbség 10 cikluson belül 0,001-gyel nő. A kapott eredmények alapján elmondható, hogy a gradiens alapú algoritmusok nem voltak képesek megfelelően alkalmazkodni az adott problémához, a hiba visszaterjesztésen alapuló algoritmusok viszont jó eredményeket produkáltak. A három algoritmus predikációs képessége között nem volt lényegi különbség, a minimum hibához történő gyorsabb konvergálás miatt azonban inkább a quickpropagation vagy a delta-bar-delta algoritmus használata ajánlott. A predikációs eredmények szintén nem változtak jelentősen a neuronok számának függvényében, viszont szükségessé tette a tanulási ráta értékének növelését. Összességében elmondható, hogy a MLP hálózatok statisztikailag azonos eredményeket értek el az RBF hálózatokkal, azonban a legjobb 0,87-es átlagos korrelációs koefficienssel rendelkező hálózat egy 12 rejtett neuronnal rendelkező MLP volt, melynek tanítását delta-bar-delta algoritmussal végeztük, 0,1 tanulási ráta mellett. Szintén ennél a hálózatnál volt tapasztalható a legkisebb szóródás az előrejelzési eredményekben. Ugyanis a fent említett teljesítménybeli különbségek mellett minden hálózat esetében megfigyelhető volt az egyes vizsgált paraméterekre adott előrejelzési eredmények szóródása. Azon paraméterek esetében, melyeknél a tanításra felhasznált eredmények nagyobb szóródást mutattak (pl. elastikus visszarugózásból adódó energia) rosszabb hatékonysággal tudta előre jelezni az újabb összetételeknél várható értékeket.

3. Összefoglalás

Vizsgálatunkban mesterséges neurális hálózatok előrejelzési képességét hasonlítottuk össze közvetlen préseléssel készült porkeverékek préselés során mutatott viselkedésére, ill. a készült tabletták mechanikai tulajdonságaira vonatkozóan. A paraméterekre adott eredmények megfelelőségét a hálózattípustól függetlenül befolyásolta a tanításra felhasznált eredmények szóródása. Mindazonáltal a vizsgált hálózattípusok közül a RBF és MLP hálózatok szolgáltatottak elfogadható eredményeket a különböző paraméterek várható értékére vonatkozóan. Mindent összevetve a gyógyszer technológiai folyamatok jellemzésére nagy variabilitásuk miatt a MLP elven működő hálózatok javasolhatóak hiba visszaterjesztéses tanítási algoritmus használata mellett.

4. Kísérleti rész

A tabletták mikrokristályos cellulóz (Vivapur 102, J.Rettenmayer & Söhne, Németország) és mannit (Pearlitol SD 200, Roquette Pharma, Franciaország) különböző arányú keverékeiből készültek. Lubrikánsként 1% magnézium sztearátot (Ph. Eur.) alkalmaztunk (1. táblázat).

1. Táblázat. A porkeverékek összetétele.

Minta	Vivapur 102	Pearlitol SD 200	Magnézium sztearát
S1	90 g	10 g	1 g
S2	70 g	30 g	1 g
S3	50 g	50 g	1 g
S4	30 g	70 g	1 g
S5	10 g	90 g	1 g

A szemcsék méretanalízisét Laborlux S fénymikroszkóppal és Quantimet 500 MC képanalizáló rendszerrel (Leica Cambridge Ltd., Anglia) végeztük. A kristályok morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóppal (SEM) (Hitachi 2400 S, Hitachi, Japán) vizsgáltuk. A vezetőréteg felviteléhez a szemcsék felszínére Polaron (Greenhill, Anglia) gőzölő készüléket használtunk.

A szemcsék folyási tulajdonságait egy PharmaTest PTG-1 (PharmaTest Apparatebau GmbH., Németország) porreológiai vizsgáló berendezéssel vizsgáltuk.

A tömörödési tulajdonságok meghatározásánál Engelsmann-féle Stampfvolumetert (JRS Pharma, Németország) használtunk.

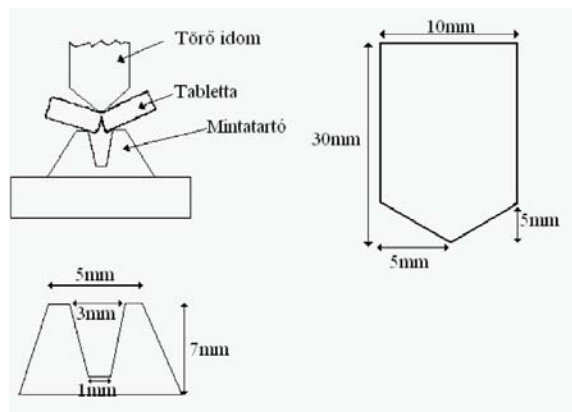
A porok keverését Turbula keverővel (Willy A. Bachofen Maschinenfabrik, Svájc) 50-es fordulaton, 8 percig végeztük, majd 2 percig a lubrikáns hozzáadását követően.

A tabletták préselése nyúlásmérő bélyegekkel és elmozdulás távadóval felműszerezett Korsch EK0 excenteres tablettázógépen, (E. Korsch Maschinenfabrik, Németország) 8 mm átmérőjű, lapos, peremes, egyik oldalon felezővonallal ellátott bélyegzőkkel történt. A préselés 5, 10 ill. 15 kN préserő alkalmazása mellett 36 tablettá/perc, tablettázási sebességgel történt. A préselés során rögzítettük a préselési folyamatra jellemző paramétereket, a hasznos ill. a préselmeny elasztikus visszarugózásából származó energiát, a plaszticitást, lubrikációs koefficiensét, valamint a súrlódási munkát.

A tabletták radiális szilárdság vizsgálatánál Heberlein szilárdságvizsgáló készüléket (Heberlein & Co. AG, Svájc) használtunk. A felezéshez szükséges axiális irányú erő meghatározásához egy az intézetben módosított szilárdságvizsgáló berendezést alkalmaztunk (3. ábra).

A tabletták és porok valódi sűrűségének és porozitásának meghatározását QuantaChrome multipiknométerrel (QuantaChrome Corp., USA) végeztük.

Az eredmények analíziséhez a StatSoft Statistica 6.1 statisztikai szoftver neurális hálózat modulját (StatSoft Inc., USA) használtuk. Mind a 15 kísérleti beállítás mellett 20-20 tablettá adatait rögzítettük, ami egy 300 esetből álló adathalmazt eredményezett. Ezeket a préselés során rögzített adatokat vizsgáltuk a hálózat kimeneti változóiként, kiegészítve a poszt-kompressziós vizsgálatok eredményeivel. A bemeneti paraméterek a porkeverék összetétele és



3. Ábra. A szilárdságvizsgáló sematikus ábrája.

az alkalmazott préserő voltak. 150 esetet használtunk fel a hálózatok tanításához, melyeket véletlenszerűen soroltunk a tanítási (100), szelektív (25) ill. a teszt (25) csoportok valamelyikébe. A tanítás befejezése után 50 eset felhasználásával a hálózat predikciós képességének külső validálását is elvégeztük.

Hivatkozások

- Bourquin, J.; Schmidli, H.; Hoogevest, P.; Leuenberger, H. *Pharm. Dev. Technol.* **1997**, *2*, 111–121.
- Bourquin, J.; Schmidli, H.; Hoogevest, P.V.; Leuenberger, H. *Pharm. Dev. Tech.* **1997**, *2*, 95–109.
- Bourquin, J.; Schmidli, H.; Hoogevest, P.; Leuenberger, H. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1998**, *7*, 5–16.
- Bourquin, J.; Schmidli, H.; Hoogevest, P.; Leuenberger, H. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1998**, *7*, 17–28.
- Bourquin, J.; Schmidli, H.; Hoogevest, P.V.; Leuenberger, H. *Eur. J. Pharm. Sci.* **1998**, *6*, 287–300.
- Plumb, A.P.; Rowe, R.C.; York, P.; Doherty, C. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *16*, 281–288.
- Plumb, A.P.; Rowe, R.C.; York, P.; Brown, M. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2005**, *25*, 395–405.
- Yazici, G.; Polat, Ö.; Yildirim, T. *MCAI 2006, LNAI 4293*, Springer-Verlag, **2006**, 348–356.
- Specht, D.F. *IEEE Transactions on Neural Networks* **1991**, *2*, 568–576.
- Kohonen T.; Lehtiö, P.; Rovamo, J.; Hyvärinen, J.; Bry, K. and Vainio, L. *Neuroscience*, **1977**, *2*, 6, 1065–1076.
- Rumelhart, D.; Hinton, G.; Williams, R. *Nature* **1986**, *323*, 533–536.
- Wells J. I. *Pharmaceutical Preformulation: The physicochemical properties of drug substances*. Ellis Horwood Ltd. p. 209–211. **1988**
- Carstensen J. T. *Solid Pharmaceutics: Mechanical properties and rate phenomena*. Academic Press Inc. p. 188–190. **1980**
- Hódi K. *Korszerű vizsgáló módszerek alkalmazása a szilárd gyógyszerformák fejlesztésében és minőségbiztosításában* MTA Doktori értekezés Szeged, **2004**.
- Golub, G.H. *Numer. Math.* **1965**, *7*, 206–216.
- Chan, T.F. *ACM Transactions on Mathematical Software*, **1982**, *8*, 872–883.
- Hruschka, H.; Natter, M. *European Journal of Operational Research* **1999**, *114*, 346–352.
- Gaohang, Yu; Yanlin, Zhao; Zengxin, Wei *Applied Mathematics and Computation* **2007**, *187*, 636–643.
- Koskimäki, E.; Göös, J.; Kontkanen, P.; Myllymäki, P.; Tirri, H. *Lecture Notes in Computer Science* **1998**, 1416.

Comparison of prediction ability of artificial neural networks based on mechanical properties of tablets

The modeling of the processes during the development of a dosage form have an increasing importance. In present study the prediction ability of four supervised neural network model (linear, Radial Basis Function (RBF), Generalized Regression Neural Network (GRNN) and Multilayer Perceptron (MLP)) were compared for the modeling of the behaviour of powders during compression and mechanical properties of the compressed products. The role

of the structure of the network and the applied learning algorithm was also investigated. Based on the results it can be concluded, that linear and GRNN models are not capable enough to predict the studied properties. The RBF and MLP networks have provided statistically significant better predictions. Overall, because of its high variability the use MLP networks are recommended for modeling of the studied processes.