

PHÂN TÍCH MỐI LIÊN QUAN NHÂN QUẢ TRONG CÔNG THỨC VIÊN NÉN PHÓNG THÍCH CÓ KIỂM SOÁT BẰNG TỌA ĐỘ SONG SONG

Đỗ Quang Dương

Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt:

Đặt vấn đề: Việc nghiên cứu thăm dò và khảo sát sự ảnh hưởng của thành phần công thức lên tính chất của sản phẩm là việc làm thường xuyên và rất quan trọng. Bài báo giới thiệu một phương pháp hỗ trợ khảo sát mối liên quan nhân quả từ dữ liệu công thức viên nén phóng thích có kiểm soát một cách trực quan bằng tọa độ song song. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Từ dữ liệu công thức viên nén phóng thích có kiểm soát đã công bố, kỹ thuật song song sẽ được áp dụng minh họa mối liên quan nhân quả giữa các biến độc lập x và phụ thuộc y . **Kết quả:** Với kỹ thuật tọa độ song song kết hợp mạng thần kinh, ngoài việc khảo sát mối liên quan nhân quả trực quan, nhà bào chế có thể thao tác thay đổi giá trị các biến độc lập X bằng cách chọn giá trị cần khảo sát để xem sự thay đổi của biến phụ thuộc Y như thế nào một cách dễ dàng. So sánh với kết quả dự đoán từ nghiên cứu đã công bố là các phương trình toán học bậc 2, biểu đồ tọa độ song song cũng đã đưa ra những mối liên quan nhân quả một cách trực quan và chính xác hơn. **Kết luận:** Từ nghiên cứu này, kỹ thuật tọa độ song song nên được quan tâm như một công cụ hiệu quả cho việc khảo sát mối liên quan nhân quả không chỉ cho dạng công thức viên nén phóng thích có kiểm soát mà còn có thể áp dụng hiệu quả cho các dạng bào chế khác.

Từ khóa: *Mô hình hóa, mạng thần kinh, viên nén phóng thích có kiểm soát.*

Abstract:

EXTRACTING THE CAUSE-EFFECT RELATIONSHIPS FROM FORMULATION DATA OF CONTROLLED RELEASE PRODUCT USING VISUALISATION METHOD

Do Quang Duong

Faculty of Pharmacy, UMP HCMC

Background: The study of examining the influence of ingredients to the properties of the product especially the release of active ingredients is regular job and is very important. This paper presents a method to support surveying the cause-effect relationships from experimental data of controlled release tablet formulation with an intuitive method - parallel coordinates. **Materials and methods:** In the survey of cause-effect relationships, the experimental data of tablets controlled release formulation referenced from a published article and parallel techniques will be applied to extracting the intuitive relationships between the variables of ingredients and properties. **Results:** With the parallel coordinates technique combined to neural network for modeling formulation data, the formulator can manipulate to change the value of independent variable X by selecting the values to be examined to see the change of the dependent variable Y . Compared with the predicted quadratic form from the published result, parallel coordinates

view has taken the cause and effect relationship and a more accurate visualisation. **Conclusion:** This result will lead formulators to understanding their products more precisely and saving a lot of time and labor in R&D process.

Keywords: neural networks, visualisation, cause-effect relationships, controlled release

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong công thức viên nén phóng thích có kiểm soát, việc nghiên cứu thăm dò để khảo sát mối liên quan giữa thành phần công thức với lượng hoạt chất phóng thích của sản phẩm được gọi là mối liên quan giữa nhân và quả là một vấn đề cần thiết và là thường xuyên của các nhà bào chế. Trong đó, nhân là điều kiện sản xuất hay biến độc lập x (thông số) và quả là tính chất sản phẩm hoặc biến phụ thuộc y . Nhà bào chế thường gặp khó khăn khi xác định biến số nào ảnh hưởng tính chất sản phẩm và quy luật nào chi phối nên có thể khảo sát cái không cần mà bỏ sót cái cần nghiên cứu, đặc biệt cho những công thức của những chế phẩm mới [4].

Có rất nhiều phương pháp hỗ trợ khảo sát mối liên quan nhân quả trong công thức dược phẩm đã được áp dụng như: biểu đồ 2 chiều, 3 chiều, luật dạng “Nếu ... Thì ...” hay phương trình toán học... Những kỹ thuật này phần nào giải quyết được yêu cầu khảo sát mối liên quan nhân quả và giảm thời gian và chi phí nghiên cứu và phát triển công thức. Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế như: phương pháp thống kê hay máy tính đã được giới thiệu và áp dụng cho việc xây dựng mô hình dự đoán từ đó khảo sát mối liên quan nhân quả bằng biểu đồ 2 chiều, 3 chiều hay dạng luật từ mô hình dự đoán này nhưng đôi khi gây khó hiểu cho nhà bào chế khi phân tích các kết quả ở dạng biểu đồ hay luật. Nhà bào chế không có được cái nhìn tổng quát cho toàn bộ thành phần công thức được khảo sát, ví dụ: biểu đồ 2 chiều chỉ khảo sát 1 thành phần công thức và 1 tính chất, biểu đồ 3 chiều chỉ khảo sát 2 thành phần công thức và 1 tính chất sản phẩm, trong khi khảo sát phương trình toán học là một thách thức

với dạng phương trình bậc 2 phức tạp.

Bài báo này giới thiệu việc ứng dụng phương pháp tọa độ song song (Parallel Coordinate Graph) [2] hỗ trợ nhà bào chế trong việc khảo sát mối liên quan nhân quả trong dữ liệu công thức viên nén phóng thích có kiểm soát một cách trực quan.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Công cụ phần mềm và cách đánh giá

Phần mềm sử dụng trong bài báo này là kết quả nghiên cứu và ứng dụng hai kỹ thuật thông minh: mạng thần kinh (NN) và tọa độ song song tại Khoa Dược – Đại học Y Dược Hồ Chí Minh cho việc xây dựng mô hình công thức và khảo sát mối liên quan nhân quả.

Mạng thần kinh (Neural Network-NN)

Mạng thần kinh đã được áp dụng từ hơn 60 năm qua, có ích trong việc thiết lập mô hình liên quan nhân quả, đặc biệt đối với việc mô hình hóa dữ liệu phi tuyến hay dữ liệu phức tạp. Mỗi mạng thần kinh nhân tạo được cấu tạo bởi nhiều đơn vị thần kinh được liên kết và sắp xếp thành nhiều lớp. Có nhiều cấu trúc mạng thần kinh, song cấu trúc mạng nhiều lớp (multilayer perceptron networks) là thông dụng nhất [4].

Tọa độ song song

Khái niệm tọa độ song song (Parallel Coordinates) [2] được đưa ra đầu tiên bởi Maurice d'Ocagne, năm 1885, sau đó được giới thiệu rộng rãi bởi Alfred Inselberg, năm 1959 và được sử dụng như một công cụ trực quan hóa (Visualization). Kỹ thuật tọa độ song song là đồ thị ở dạng thanh, trong đó có N trục Y với các miền giá trị khác nhau đặt song song với các trục X , tại một thời điểm giá trị trên các trục X được nối lại

với nhau để biểu diễn mối quan hệ giữa các thành phần trên các trục Y [3].

Trong việc khảo sát mối liên quan nhân quả trong công thức viên nén phóng thích có kiểm soát, mô hình công thức sẽ được xây dựng bằng kỹ thuật mạng thần kinh, kỹ thuật song song sẽ được áp dụng minh họa mối liên quan nhân quả giữa các biến độc lập x và phụ thuộc y.

Để đánh giá chất lượng của một mô hình hóa, nghiên cứu này sử dụng hệ số R^2 . Theo công thức 1, giá trị của R^2 càng cao, mô hình dự đoán dữ liệu từ phần mềm càng chính xác.

$$R^2 = \left(1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \right) \times 100 \quad (1)$$

Với y_i : biến phụ thuộc với từng dữ liệu; $\bar{y}$: giá trị trung bình của biến phụ thuộc; $\hat{y}$: giá trị dự đoán từ mô hình; n: số lượng dữ liệu.

2.2. Dữ liệu thực nghiệm

Dữ liệu trong nghiên cứu này được tham khảo từ công trình của Bodea và Leucuta [1], trong công thức viên nén phóng thích có

kiểm soát của 2 tác giả trên, sự ảnh hưởng của 2 tá dược Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Sodium carboxymethylcellulose (CMCNa) lên lượng Propanolol hydrochloride (Propanolol HCl) phóng thích được khảo sát tại thời điểm 1, 6, 12 giờ.

Dữ liệu thực nghiệm bao gồm 13 công thức thực nghiệm với 3 biến độc lập và 3 biến phụ thuộc như sau:

Các biến độc lập		Các biến phụ thuộc	
x_1	% HPMC	y_1	% hoạt chất phóng thích sau 1 giờ
x_2	% CMCNa	y_2	% hoạt chất phóng thích sau 6 giờ
x_3	% Propanolol HCl	y_3	% hoạt chất phóng thích sau 12 giờ

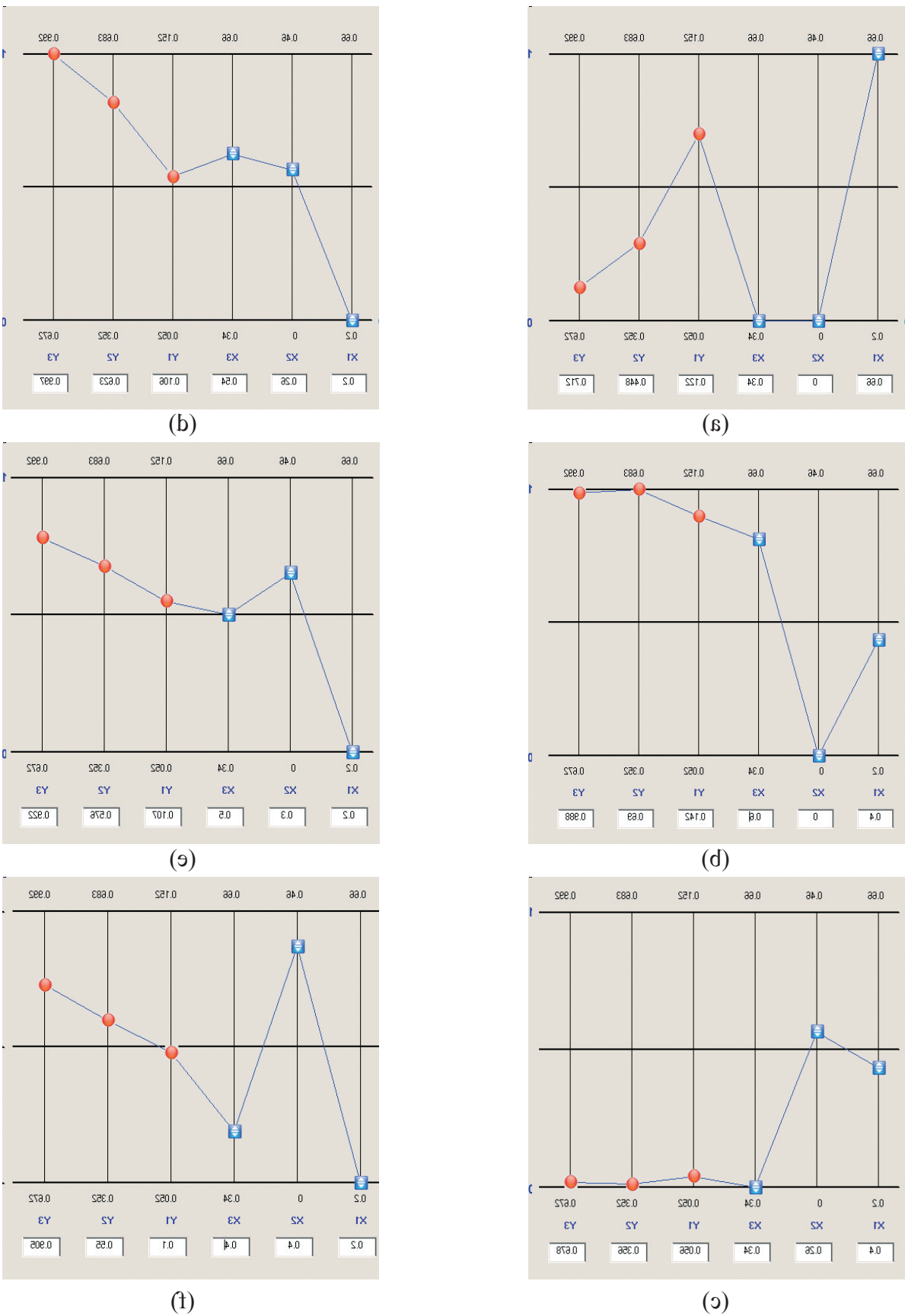
3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1. minh họa kết quả mô hình hóa dữ liệu bằng kỹ thuật mạng thần kinh. Kết quả từ Bảng 2. cho thấy chất lượng mô hình dự đoán khá cao với giá trị R^2 cao hơn đáng kể so với nghiên cứu đã được công bố với phương pháp thống kê.

Bảng 1. Dữ liệu thực nghiệm và kết quả dự đoán từ kỹ thuật nghiên cứu

	x_1	x_2	x_3	y_1	$y_{1_dự đoán}$	y_2	$y_{2_dự đoán}$	y_3	$y_{3_dự đoán}$
1	0,34	0	0,66	0,152	0,151	0,683	0,682	0,992	0,99
2	0,2	0,46	0,34	0,104	0,104	0,545	0,545	0,902	0,902
3	0,2	0,14	0,66	0,112	0,112	0,612	0,612	0,986	0,987
4	0,66	0	0,34	0,122	0,122	0,448	0,448	0,712	0,712
5	0,446	0	0,553	0,148	0,149	0,585	0,585	0,866	0,866
6	0,506	0,153	0,34	0,074	0,074	0,388	0,388	0,68	0,68
7	0,2	0,353	0,446	0,098	0,098	0,576	0,576	0,925	0,925
8	0,35	0,15	0,5	0,084	0,087	0,512	0,52	0,856	0,865
9	0,35	0,15	0,5	0,087	0,087	0,518	0,52	0,862	0,865
10	0,35	0,15	0,5	0,084	0,087	0,507	0,52	0,851	0,865
11	0,35	0,15	0,5	0,089	0,087	0,525	0,52	0,87	0,865
12	0,353	0,306	0,34	0,052	0,052	0,352	0,353	0,672	0,674
13	0,553	0	0,446	0,143	0,143	0,518	0,518	0,792	0,792

Hình 1. Đồ thị song song biểu diễn môi trường dựa giữa các biến độc lập X_i và các biến phụ thuộc Y_i trong công thức viên nén



Bảng 2. Giá trị R^2 của mô hình dự đoán từ nghiên cứu và phương pháp thống kê [1]

	y_1	y_2	y_3
Nghiên cứu hiện tại	99%	99%	99%
Thống kê [1]	96%	88%	91%

Nghiên cứu của Bodea và Leucuta [1] đưa ra các biểu thức thống kê:

$$y_1 = -0,015 + 0,145x_1 - 0,062x_2 + 0,168x_3 + 0,594x_2^2 - 0,691x_1x_2$$

$$y_2 = 0,279 - 0,1x_1 - 0,08x_2 + 0,626x_3 + 1,27x_2^2 - 0,841x_1x_2$$

$$y_3 = 0,629 - 0,246x_1 - 0,08x_2 + 0,653x_3 + 1,122x_2^2 - 0,841x_1x_2$$

Từ những biểu thức dự đoán của nghiên cứu của Bodea và Leucuta, có thể thấy: 2 tá dược khảo sát có tác dụng làm giảm lượng hoạt chất phóng thích trong thời gian khảo sát, tuy nhiên sự ảnh hưởng sẽ tác động nhiều hay ít đến lượng hoạt chất phóng thích thì rất khó để nhà bào chế phân tích dựa vào biểu thức toán.

Trong Hình 1a, khi sử dụng HPMC và không dùng CMCNa trong thành phần công thức thì lượng hoạt chất phóng thích tại thời điểm 1 giờ đạt trong khoảng mong muốn trong nghiên cứu của Bodea và Leucuta 10-20%, tuy nhiên lượng hoạt chất phóng thích tại thời điểm 6 và 12 giờ thì không đạt yêu cầu. Trong trường hợp tăng lượng hoạt chất sử dụng và giảm lượng HPMC thì lượng hoạt chất phóng thích tại các thời điểm khảo sát đều tăng lên, tuy nhiên lượng hoạt chất phóng thích cao hơn lượng cần thiết trong thời gian 6 giờ là 45-55% (Hình 1b). Trong trường hợp Hình 1c nếu giảm bớt lượng hoạt chất trong công thức

và tăng lượng CMCNa và giữ nguyên lượng HPMC như thành phần công thức trong Hình 1b thì lượng hoạt chất phóng thích giảm đáng kể, có thể thấy tá dược CMCNa có ảnh hưởng đáng kể lên lượng hoạt chất phóng thích. Các Hình 1d, 1e, 1f chỉ ra sự ảnh hưởng của lượng tá dược được sử dụng phối hợp đối với lượng hoạt chất phóng thích trong thời gian khảo sát đặc biệt là CMCNa, Hình 1f chỉ ra viên nén matrix nghiên cứu đạt được kết quả tối ưu.

Với kỹ thuật này ngoài việc khảo sát, nhà bào chế có thể thao tác thay đổi giá trị các biến độc lập X bằng cách chọn giá trị cần khảo sát để xem sự thay đổi của biến phụ thuộc Y như thế nào một cách trực quan. Bên cạnh đó khi thay đổi các giá trị X, nhà bào chế cũng sẽ dễ dàng khảo sát được thành phần nào trong công thức có ảnh hưởng đáng kể hay không lên tính chất sản phẩm được nghiên cứu.

4. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Mặc dù kỹ thuật mạng thần kinh đã được giới thiệu từ lâu nhưng những ứng dụng dựa trên các kỹ thuật này vẫn được quan tâm rất nhiều và nghiên cứu ứng dụng của bài báo này là một ví dụ. Việc thể hiện trực quan mối liên quan nhân quả bằng đồ thị kết hợp song song cung cấp cho nhà bào chế những tri thức cụ thể hơn so với tập luật “Nếu ...thì...” và các phương pháp truyền thống trước đây. Từ nghiên cứu này, kỹ thuật tọa độ song song nên được quan tâm như một công cụ hiệu quả cho việc khảo sát mối liên quan nhân quả không chỉ cho dạng công thức viên nén phóng thích có kiểm soát mà còn có thể áp dụng hiệu quả cho các dạng bào chế khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bodea, A., Leucuta, S.E., (1997). Optimization of hydrophilic matrix tablets using a D-optimal design, Int. J. Pharm. 153, 247-255.
2. Computational Engineering Systems Lab, Center for Computer Aids to Industrial Productivity, Directed by Richard L. Peskin, <http://www.caip.rutgers.edu/~peskin/epriRpt/index.html>.
3. Chung Khang Kiệt, Đỗ Quang Dương, (2011). Ứng dụng mạng thần kinh mờ và kỹ thuật tọa độ song song khảo sát mối liên quan nhân quả trong quy trình chiết xuất cao diệp hạ châu. Tạp chí Y học Tp.HCM, 15(1), 1-5.
4. Đặng Văn Giáp, (2001). Áp dụng phần mềm thông minh tối ưu hóa công thức và quy trình, Đại học Y Dược Tp. HCM.