Applied Research in Chemical - Polymer Engineering

Vol. 5, No.4
page 15-37 ,winter 2022

Determination of solubility of anticancer drugs in supercritical carbon dioxide using empirical models and artificial neural network

Nedasadat Saadati Ardestani[a], Mitra Amani[b*], Navid Yeganeh Majd [b]

a Department of Nanotechnology and Advanced Materials, Materials and Energy Research Center, Karaj, Iran
b Department of Chemical Engineering, Islamic Azad University, Robat Karim Branch, Robat Karim, Iran.

Abstract

Research subject: Low solubility of pharmaceutical compounds leads to increasing the required drug dosage and their side effects as well as reducing their therapeutic efficiency. Producing pharmaceutical micro/nanoparticles with homogenous morphology and narrow size distribution is one of the confirmed approaches for their solubility enhancement. So, selection and designing an appropriate method for this purpose is one of the most important research fields of pharmaceutical industries. Over the past three decades, supercritical carbon dioxide (sc-CO_2) based methods as a clean and green technologies have been received much attention in various fields of pharmaceutical industries. However, in order to design and development of these methods for producing micro/nanoparticles, determination of the compounds solubility in sc-CO_2 is essential.

Research approach: In this research, well known empirical models (Adachi and Lu, Ch and Madras, Hozahzbr et al., Bian et al., Mendez-Santiago-Teja), as well as the artificial neural network model were applied for prediction the solubility of six anticancer drugs (Aprepitant, 5-Fluorouracil, Imatinib mesylate, Capecitabine, Letrozole, Docetaxel) in sc-CO_2.

In order to evaluate the accuracy of these models, a comparison was made between the calculated solubility values and the available experimental data, based on several statistical criteria, such as the average absolute relative deviation (AARD%), adjusted correlation coefficient (R_{adj}) and F-value.

Main results: According to obtained results, Adachi and Lu model with AARD% value of 12.12% and Radj value of 0.97 provided acceptable results for solubility of mentioned drugs in sc-CO_2. Also, in comparison between empirical and artificial neural network models, the latter one with AARD% value of 1.65% and Radj value of 0.9960 was appointed as the most appropriate model for correlation of drugs solubility data.

key words

Supercritical carbon dioxide

Solubility

Anti-cancer drug

Artificial neural network

Empirical model

*To whom correspondence should be addressed:
m.amani@rkiau.ac.ir

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

پژوهش‌های کاربردی
مهندسی شیمی - پلیمر

فصلنامه علمی - پژوهشی بین رشته ای
سال پنجم، شماره ۴، نسخه ۱
زمستان ۱۴۰۰ ، صفحه ۳۷-۱۵

تعیین حلالیت داروهای ضدسرطان در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با استفاده از مدل‌های تجربی و شبکه‌ی عصبی مصنوعی

نداسادات سعادتی اردستانی[۱]، میترا امانی[۲،*]، نوید یگانه مجد[۲]

۱ پژوهشکده فناوری نانو و مواد پیشرفته، پژوهشگاه مواد و انرژی، کرج، ایران
۲ گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی مهندسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رباط کریم، رباط کریم، ایران

چکیـــده

موضـــوع تحقیـــق: حلالیـت ضعیـف ترکیبـات دارویـی در محیـط آبـی بـدن موجـب افزایـش تاثیـرات جانبـی نامطلـوب، افزایـش مقـدار داروی مصرفـی و کاهـش اثربخشـی آن می‌شـود. تولیـد میکـرو/ نانـوذرات ترکیبـات دارویـی بـا مرفولـوژی و توزیـع انـدازه‌ی یکنواخـت یکـی از روشـهای تاییـد شـده بـرای افزایـش حلالیـت ایـن ترکیبـات اسـت. از ایـن رو انتخـاب وطراحـی یـک روش مناسـب بـرای تولیـد میکـرو/ نانـوذرات ترکیبـات دارویـی یکـی از مهمتریـن زمینـه هـای تحقیقاتـی در صنایـع داروسـازی اسـت. در طـول سـه دهـه گذشـته، بکارگیـری فرایندهـای بـر پایـه دی‌اکسـیدکربن فـوق بحرانـی در زمینـه هـای مختلـف داروسـازی بسـیار مـورد توجـه قـرار گرفتـه اسـت. امـا بـرای اسـتفاده از ایـن فنـاوری جهـت تولیـد میکـرو/ نانـوذرات دارویـی و طراحـی و توسـعه‌ی واحدهـای عملیاتـی موردنیـاز، تعییـن میزان حلالیـت ایـن ترکیبـات در دی‌اکسـیدکربن فـوق بحرانـی الزامـی اسـت.

روش کار: در ایـن پژوهـش، از پنـج مـدل تجربـی مختلـف (آداچـی و لـو، چ و مـادراس، هژبـر و همکارانـش، بیـان و همکارانـش و مـدل منـدز سـانتیاگو تیجـا) و همچنیـن شـبکه‌ی عصبـی مصنوعـی بـرای تعییـن حلالیـت شـش ترکیـب دارویـی ضدسـرطان (اپرپیتانـت، ۵-فلوروراسـیل، ایماتینیـب مسـیلات، کاپسـیتابین، لتـروزول و داستاکسـل) در دی‌اکسـیدکربن فوق‌بحرانـی اسـتفاده شـده اسـت. سـپس بـا اسـتفاده از داده‌هـای تجربـی موجـود بـرای حلالیـت ایـن مـواد و محاسـبه‌ی معیارهـای آمـاری ماننـد میانگیـن قـدر مطلـق خطـای نسـبی (AARD٪)، ضریـب هم‌بسـتگی تنظیم‌شـونده (R_{adj}) و مقـدار پارامتـر F (F-value)، میـزان دقـت و صحـت ایـن مدل‌هـا در تخمیـن حلالیـت ترکیبـات دارویـی مذکـور بررسـی شـده اسـت.

مهم‌تریـن نتایـج حاصلـه: بـر اسـاس نتایـج حاصلـه، مـدل آداچـی و لـو بـا مقـدار AARD٪ معـادل ۱۲/۱۲٪ و میانگیـن R_{adj} معـادل ۰/۹۷ می‌توانـد پیش‌بینـی قابـل قبولـی از میـزان حلالیـت ایـن ترکیبـات دارویـی در دی‌اکسـیدکربن فـوق-بحرانـی داشـته باشـد. همچنیـن بـا مقایسـه‌ی نتایـج بـه دسـت آمـده از شـبکه‌ی عصبـی مصنوعـی و مدل‌هـای تجربـی، شـبکه-ی عصبـی مصنوعـی بـا مقـدار AARD٪ معـادل ۱/۶۵٪ و میانگیـن R_{adj} معـادل ۰/۹۹۶۰ را می‌تـوان بـه عنـوان مناسـب‌ترین مـدل بـرای پیش‌بینیمیـزان حلالیـت ایـن داروهـای ضدسـرطان انتخـاب نمـود.

کلمـات کلیـدی

دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی
حلالیت
داروی ضدسرطان
شبکه‌ی عصبی مصنوعی
مدل‌های تجربی

*مسئول مکاتبات:
m.amani@rkiau.ac.ir

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

۱-مقدمه

در سال‌های اخیر، توسعه‌ی فناوری‌های پیشرفته برای تولید محصولات با خلوص بسیار بالا در صنایع پزشکی و داروسازی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این راستا، فناوری‌های فوق‌بحرانی (Supercritical) راهکار جدید و قابل توجهی در صنایع شیمیایی، بیوشیمیایی، داروسازی و صنایع غذایی ایجاد کرده‌اند [۱, ۲]. سیالات فوق‌بحرانی با برخورداری از خواص منحصر به فردی مانند نفوذپذیری مابین گاز و مایع، تراکم‌پذیری در حد گازها، دانسیته‌ی مشابه مایعات، کشش سطحی پایین و انتخاب‌پذیری بالا، به خوبی می‌توانند به عنوان حلال در فرایندهای صنعتی مانند استخراج و تخلیص ترکیبات دارویی، مکمل‌های غذایی و محصولات طبیعی، تولید میکروذرات و نانوذرات، پلیمریزاسیون و فرآیندهای مربوط به تولید انرژی استفاده شوند [۳, ۴]. دی‌اکسیدکربن (CO_2) فوق‌بحرانی به دلیل دما و فشار بحرانی پایین (P_c=۷/۳۸ MPa ، T_c =۳۱/۱۵°C)، اشتعال ناپذیری، عدم سمیت، پایداری شیمیایی و قیمت پایین یکی از متداول‌ترین حلال‌های مورد استفاده در فرایندهای فوق‌بحرانی است [۵]. در سال‌های اخیر تعیین حلالیت ترکیبات دارویی خاص و پیچیده و مدل‌های ترمودینامیکی مربوطه برای توسعه‌ی فرایندهای فوق‌بحرانی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. برای طراحی، بهینه‌سازی و افزایش مقیاس این فرآیندها، اطلاع از میزان حلالیت تعادلی ترکیب موردنظر (ماده‌ی حل‌شونده) در سیال فوق-بحرانی در دما و فشار عملیاتی فرایند الزامی است، اما به دلیل پیچیدگی، زمان‌بر بودن و هزینه‌ی زیاد دستگاه‌ها و روش‌های آزمایشگاهی موردنیاز، می‌توان میزان حلالیت یک ترکیب جامد در سیال فوق‌بحرانی را با استفاده از مدلسازی ریاضی نیز پیش‌بینی نمود [۶].

از جمله روش‌های موجود برای محاسبه‌ی حلالیت در سیال فوق‌بحرانی می توان به معادلات حالت ترمودینامیکی، مدل‌های تجربی (بر پایه‌ی دانسیته‌ی سیال فوق بحرانی)، مدل‌های بر پایه ضریب فعالیت (محلول) و شبکه‌ی عصبی مصنوعی ((Artificial neural network (ANN)اشاره کرد [۷]. معادلات حالت به دو گروه معادلات مکعبی و غیرمکعبی طبقه‌بندی می‌شوند. معادلات حالت مکعبی مانند پنگ‌رابینسون (PR) [۸]، سواو- ردلیش- کوانگ (SRK) [۹]، پاتل- تیجا- والدراما (PTV) [۱۰] و پازوکی [۱۱] به همراه قوانین اختلاط مختلف (مانند قانون کلاسیک واندروالس، پاناگیتوپولوس- رید(mrPR) و ونگ- سندلر (WS)) متداول‌ترین معادلات حالت ترمودینامیکی مورد استفاده برای مدل‌سازی حلالیت ترکیبات جامد در سیال فوق‌بحرانی هستند. با توجه به تنوع معادلات حالت و قوانین اختلاط مورد استفاده در مقالات مختلف، محققان باید با در نظر گرفتن مشخصات سیستم موردمطالعه و تجارب قبلی، مناسب‌ترین معادله‌ی حالت و قانون اختلاط را برای آن سیستم انتخاب نمایند [۶]. معادلات حالت علاوه بر اینکه دارای محاسبات سخت و پیچیده‌ای هستند، به خواص فیزیکی- شیمیایی و خواص بحرانی ماده‌ی حل شونده (مانند ضریب بی‌مرکزی، فشار تصعید، حجم مولی و فشار بخار جامدات) نیز نیاز دارند که این خواص در بسیاری از موارد و به خصوص برای ترکیبات دارویی و بیولوژیکی در دسترس نیستند. البته می‌توان این خواص را با استفاده از روش‌های مشارکت گروهی (Group-contribution methods) محاسبه کرد ولی بر اساس نتایج حاصله، خطای این روش‌ها نیز زیاد است [۶]. مدل‌های تجربی علاوه بر دقت و صحت قابل قبول، از معادلات حالت بسیار ساده‌تر هستند و به همین دلیل به صورت گسترده در تحقیقات مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مدل‌ها بر اساس چند متغیر مستقل (مانند دانسیته‌ی سیال فوق‌بحرانی، فشار و دما) و چند پارامتر ثابت،که از تطبیق مدل با داده‌های تجربی حلالیت هر ترکیب خالص تعیین می‌شوند، عمل می‌کنند [۱۲, ۱۳]. با استفاده از مدل‌های بر پایه ضریب فعالیت (محلول) نیز به خوبی می‌توان حلالیت ترکیبات دارویی پیچیده را در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی پیش‌بینی نمود. در این مدل‌ها دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی به عنوان یک حلال مایع لحاظ شده و ضریب فعالیت در رقت بی‌نهایت نیز برای در نظر گرفتن رفتار غیرایده‌آلی تعادل حلال - حل شوندی جامد به کار گرفته می‌شود [۱۴, ۱۵]. بر اساس مطالعات انجام شده می‌توان از یک مدل تئوری محلول منظم همراه با تئوری فلوری- هاگینز (Flory-Huggings) برای تخمین میزان حلالیت ترکیبات بیولوژیکی و دارویی با دقت مناسب استفاده کرد [۷, ۱۴]. از شبکه‌ی عصبی مصنوعی نیز می‌توان به عنوان یک روش مفید و موثر برای مقایسه و مدلسازی فرایندهای پیچیده‌ی غیرخطی استفاده کرد. شبکه‌ی عصبی مصنوعی پیشخور (Feed-forward network) (در این شبکه اطلاعات تنها در مسیر رو به جلو حرکت می‌کنند) با قابلیت آموزش پس‌انتشار (Back-propagation method) (شبکه‌ی عصبی با بازگشت به مرحله‌ی قبل و تکرار آن آموزش می‌بیند) و تکرار مجدد و یادگیری بهتر، شبیه به مغز انسان عمل می‌کند. به این ترتیب یک شبکه‌ی عصبی می‌تواند به خوبی بر اساس داده‌های تجربی آموزش دیده و ارتباط خوبی بین پارامترهای ورودی و داده‌های خروجی (نتایج) فرایندهای غیرخطی ایجاد کند. با توجه به غیرخطی بودن پارامتر حلالیت، بسیاری از محققین از تکنیک‌های شبکه‌ی عصبی برای مدل‌سازی حلالیت ترکیبات مختلف در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی استفاده

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

کرده‌اند [۱۶, ۱۷]. صدیفیان و همکارانش [۱۸] با استفاده از چندین مدل تجربی، معادله‌ی حالت پنگ‌رابینسون، معادله‌ی حالت اصلاح شده‌ی پازوکی و مدل تئوری محلول منظم میزان حلالیت ماده‌ی آمیوداورون هیدروکلراید را در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی تخمین زده‌اند. این تیم تحقیقاتی از معادله‌ی حالت تئوری آماری سیال تجمعی زنجیره اغتشاش (PCP-SAFT) و معادله‌ی چهار قطبی مکعبی به همراه تئوری تجمعی (qCPA) نیز برای پیش‌بینی حلالیت ترکیب دارویی جامد لوراتادین در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی استفاده کرده‌اند [۱۹]. اردجمند و همکارانش [۲۰] دقت هفت مدل تجربی و هفت معادله‌ی حالت مکعبی را در تخمین میزان حلالیت ایبوپروفن در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی مقایسه کرده‌اند. کویمبرا و همکارانش [۶] میزان دقت معادلات حالت مختلف با قوانین اختلاط متفاوت را در پیش‌بینی میزان حلالیت چندین داروی ضدالتهاب مختلف در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی بررسی کرده‌اند. علاوه بر این، آنها اهمیت نوع روش‌های مورد استفاده برای تخمین خواص جامد را نیز مورد مطالعه قرار داده‌اند. مهدی‌زاده و همکارانش [۲۱] با استفاده از هفت مدل تجربی مختلف میزان حلالیت سی ترکیب متفاوت را در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی تخمین زده و نتیجه را با مقادیر محاسبه شده از طریق شبکه‌ی عصبی مصنوعی مقایسه کرده‌اند. قراقیزی و همکارانش [۲۲] از یک شبکه‌ی عصبی پیشخور برای پیش‌بینی میزان حلالیت ترکیبات جامد در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی استفاده کرده‌اند. سو [۱۴] نیز با استفاده از مدل تئوری محلول منظم و تئوری فلوری هاگینز میزان حلالیت چندین ترکیب دارویی جامد را در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی تخمین زده و میزان دقت این مدل را با مدل‌های تجربی مقایسه کرده‌اند. بهمنی و همکارانش [۲۳] میزان حلالیت سولفوردی‌اکسید در مایعات یونی مختلف را با استفاده از شبکه‌ی عصبی مصنوعی پیش‌بینی کرده‌اند. لشکربلوکی و همکارانش [۲۴] دقت شبکه‌ی عصبی مصنوعی و معادلات حالت را در پیش‌بینی حلالیت جامدات در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی مقایسه کرده‌اند. یانگ و همکارانش [۲۵] حلالیت ترکیب سیلی‌مارین را در سیال دی‌اکسیدکربن و در حضور حلال کمکی به صورت تجربی اندازه‌گیری کرده‌اند. سپس با استفاده از سه مدل تجربی (کراستیل (Chrastil)، بارتل (Bartl) و مندز-سنتیاگو تیجا (Mendez-Santiago-Teja (MST)) و شبکه‌ی عصبی مصنوعی میزان حلالیت را در این شرایط مدل‌سازی کرده و با داده‌های تجربی مقایسه نموده‌اند.

در این پژوهش، میزان حلالیت شش ترکیب دارویی مختلف (اپرپیتانت (Aprepitant)، ۵-فلوروراسیل (5-Fluorouracil)، ایماتینیب مسیلات (Imatinib mesylate)، کپسیتابین (Capecitabine)، لتروزول (Letrozole) و داستاکسل (Docetaxel)) در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با استفاده از پنج مدل تجربی متفاوت (آداچی و لو (Adachi and Lu) [۲۶]، چ و مادراس (Ch and Madras) [۲۷]، هژبر و همکاران (Hozahzbr et al.) [۲۸]، بیان و همکارانش (Bian et al.) [۲۹] و مدل مندز-سنتیاگو-تیجا (Mendez-Santiago-Teja (MST)) [۳۰]) و همچنین شبکه‌ی عصبی مصنوعی پیش‌بینی شده است. حلالیت ترکیبات مذکور در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی توسط محققین دیگری به صورت تجربی اندازه‌گیری و گزارش شده است. با مقایسه‌ی میزان حلالیت محاسبه شده با استفاده از مدل‌های فوق و مقادیر حلالیت تجربی گزارش شده در مراجع می‌توان میزان دقت هر مدل را تعیین نمود. برای این منظور، معیارهای آماری مانند میانگین قدر مطلق خطای نسبی (AARD%)، ضریب هم-بستگی تنظیم‌شونده (R_{adj} (Adjusted correlation coefficient)) و مقدار پارامتر F (F-value) برای هر مدل محاسبه شده و بر اساس نتایج حاصله، بهترین مدل انتخاب شده است. بر اساس نتایج حاصله در این تحقیق، مدل آداچی و لو و مدل چ و مادراس در مقایسه با سایر مدل‌های تجربی از دقت بالاتری برخوردار هستند. علاوه بر این، دقت شبکه‌ی عصبی مصنوعی در پیش‌بینی میزان حلالیت این داروها در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی از تمام مدل‌های تجربی مورد استفاده در این تحقیق بیشتر

جدول ۱- خواص ترکیبات دارویی مورد استفاده در این مقاله.

Table 1: Properties of used pharmaceutical compounds in this research

Name	Formula	Molecular weight (g/mol)	Temperature (K)	Pressure (bar)	No. of data	Solubility × 10^6 (in terms of solute mole fraction)	Reference
Aprepitant	$C_{23}H_{21}F_7N_4O_3$	534.4	308-338	120-330	32	4.5-76.7	[31]
5-Fluorouracil	$C_4H_3FN_2O_2$	130.077	313-323	100-200	12	1.3-525	[32]
Imatinib mesylate	$C_{30}H_{35}N_7O_4S$	589.715	308-338	120-270	24	0.1-4.406	[33]
Capecitabine	$C_{15}H_{22}FN_3O_6$	359.35	308-348	152-354	40	2.7-158.8	[34]
Letrozole	$C_{17}H_{11}N_5$	285.303	318-348	120-360	45	1-83	[2]
Docetaxel	$C_{43}H_{53}NO_{14}$	807.879	308-348	152-354	40	37-702	[34]

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

است.
خواص فیزیکی ترکیبات دارویی مذکور به همراه محدوده‌ی دما و فشار مورد استفاده برای اندازه‌گیری تجربی حلالیت آنها در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی در جدول ۱ گزارش شده است.

۲-بخش تئوری و معادلات

۲-۱- مدل‌های تجربی

برای طراحی، بهینه‌سازی و افزایش مقیاس فرایندهای فوق‌بحرانی در صنایع مختلف، تعیین میزان حلالیت تعادلی ماده‌ی حل‌شونده‌ی جامد در سیال فوق‌بحرانی الزامی است. اما تعیین میزان حلالیت به صورت تجربی در شرایط فوق‌بحرانی و در فشارهای بالا بسیار مشکل، زمان‌بر و پرهزینه است. به همین دلیل، تئوری‌ها و مدل‌های مختلفی برای مدل‌سازی حلالیت مواد در سیال فوق‌بحرانی گسترش یافته‌اند که مدل‌های تجربی یکی از متداول‌ترین آنها است.
در تخمین حلالیت با استفاده از مدل‌های تجربی نیازی به خواص فیزیکی- شیمیایی و بحرانی ماده‌ی حل شونده (فشار و دمای بحرانی، ضریب بی‌مرکزی و ....) نیست. این مدل‌ها رابطه‌ی بین جزء مولی تعادلی ترکیب حل شونده (حلالیت) را با دما، فشار و دانسیته‌ی سیال فوق‌بحرانی نشان می‌دهند. در این روابط تعدادی پارامتر قابل تنظیم (Adjustable parameters) نیز وجود دارند که به راحتی با استفاده از توابع بهینه‌سازی در نرم‌افزار متلب محاسبه می‌شوند. این مدل‌ها به دلیل سادگی، عدم نیاز به خواص ترمودینامیکی ترکیب حل شونده و دقت قابل قبول بسیار مورد توجه هستند. همان‌طور که گفته شد، در این تحقیق از پنج مدل تجربی مختلف برای پیش‌بینی و تخمین حلالیت چند ترکیب دارویی متفاوت در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی استفاده شده است. روابط این مدل‌ها و تعداد پارامترهای قابل تنظیم هر مدل در جدول ۲ گزارش شده است. در این مدل‌ها T دما (کلوین)، P فشار (بار)، ρ دانسیته‌ی دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی (kg/m^3)، $a_0 - a_4$ پارامترهای قابل تنظیم و y جزء مولی تعادلی ترکیب حل-شونده (حلالیت) هستند.

۲-۲-شبکه‌ی عصبی مصنوعی

شبکه‌ی عصبی مصنوعی یک ابزار محاسباتی قدرتمند با قابلیت یادگیری غیرخطی است که عموما برای طراحی و مدلسازی فرایندهای پیچیده‌ی علمی و مهندسی به کار می‌رود. اساسا یک شبکه‌ی عصبی مصنوعی، بر پایه‌ی آموزش از طریق داده‌های تجربی بنا شده و بر اساس توابع ریاضی عمل می‌کند.
شبکه عصبی مصنوعی، با شبیه‌سازی آنالیزهای طبیعی مغز انسان، می‌تواند روابط به شدت پیچیده‌ی غیرخطی را بر اساس تجربه و آزمایش یاد گرفته و تشخیص دهد [۳۵, ۳۶]. توانایی حل مسایل پیچیده، شبکه عصبی مصنوعی را به تکنیکی مفید و کاربردی در زمینه‌های مختلف، از جمله مهندسی شیمی، تبدیل کرده است. در واقع شبکه‌ی عصبی به خوبی می‌تواند با یادگیری از داده‌های تجربی، روابط بین پارامترهای ورودی و داده‌های خروجی را برای فرایندهای غیرخطی ایجاد نماید. با مشخص شدن پارامترهای ورودی به شبکه، داده‌های خروجی با مقادیر هدف تعیین شده مقایسه می‌شوند. سپس از مقادیر وزنی و بایاس‌ها (bias) برای تنظیم ماژول‌های یادگیری استفاده می‌شود [۳۷, ۳۸]. نقش اصلی بایاس ایجاد یک مقدار ثابت آموزش‌پذیر برای هر نورون یا گره (node) است و در واقع مقدار بایاس امکان تغییر تابع فعالسازی یا تابع انتقال (Transfer function) به چپ (ورودی ها) و راست (خروجی)، برای تبدیل سیگنال های وروی به سیگنال های خروجی را فراهم می‌کند. پرسپترون چندلایه Multilayer perceptron (MLP) به عنوان یک الگوریتم غیرخطی

.جدول۲- مدل های تجربی مورد استفاده در این مقاله
Table 2: Used empirical models in this research

Model	Equation	Number of adjustable parameters
Adachi and Lu	$\ln y = a_0 + (a_1 + a_2\rho + a_3\rho^2)\ln\rho + \frac{a_4}{T}$	5
Ch and Madras	$y = (\frac{p}{p^{ref}})^{(a_0-1)}\exp(\frac{a_1}{T} + a_2\rho + a_3)$	4
Hozahzbr et al.	$\ln y = a_0 + \frac{a_1}{T} + \frac{a_2\rho}{T} - a_3\ln P$	4
Bian et al.	$\ln y = a_0 + \frac{a_1}{T} + \frac{a_2\rho}{T} + (a_3 + a_4\rho)\ln\rho$	5
Mendez-Santiago-Teja (MST)	$T\ln(yP) = a_0 + a_1\rho + a_2T$	3

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

و پیچیده، یک شبکه‌ی عصبی مصنوعی متداول با کاربردهای متنوع در زمینه‌های مختلف تحقیقاتی است. این شبکه‌ی عصبی با برخورداری از یک شبکه‌ی عصبی پیشخور چند لایه و یک لایه‌ی پنهان (Hidden layer) منفرد، می‌تواند راه حل‌هایی با دقت مشخص ایجاد کند. این شبکه از سه لایه‌ی ورودی، پنهان و خروجی تشکیل شده و هر یک از آنها شامل یک یا چندین نورون عصبی است که در داخل یک شبکه‌ی مشخص از طریق فاکتورهای وزنی i_ω و بایاس θ_i به هم متصل می‌شوند. با قرارگیری گره‌های مشابه در معرض تابع انتقال، سیگنال‌های ورودی x_i ابتدا به لایه‌ی ورودی و از آنجا به سمت لایه‌ی پنهان و در نهایت به سمت لایه‌ی خروجی (هدف) منتقل می‌شوند. تابع خروجی نورون‌های عصبی را می توان با رابطه‌ی زیر بیان کرد [۳۵, ۳۹]:

$$[y_i = \sum_{i=1}^{n} x_i \omega_i + \theta_i] \quad (۱)$$

در این رابطه، y_i ورودی خالص به گره i در یک لایه ی پنهان یا خروجی، ω_i(i=۱, n) فاکتورهای وزنی، θ_i میزان بایاس و x_i پارامتر ورودی است. فاکتورهای وزنی و بایاس‌ها بر اساس کاهش مقدار خطای ناشی از اختلاف بین مقادیر شبیه سازی شده و داده‌های تجربی تنظیم می‌شوند. برای آموزش شبکه‌ی پیشخور از دو تابع انتقال مختلف، یک تابع انتقال خطی برای نورون‌ها در لایه‌های ورودی و خروجی و یک تابع انتقال سیگموئید (s مانند) غیرخطی برای انتقال نورون‌ها به لایه‌ی پنهان استفاده می‌شود. تابع انتقال خطی مورد استفاده در لایه‌ی خروجی به شکل زیر است:

$$[F(x)= x] \quad (۲)$$

در این رابطه F(x) تابعی خطی مابین ۱>F(x)>۱- و x پارامتر ورودی است. تابع انتقال سیگموئید نیز به شکل زیر تعریف می‌شود:

$$[F(x)] = \frac{1}{1-e^{-x}} \quad (۳)$$

در این رابطه نیز F(x) تابع سیگموئید مابین ۱>(F(x)>۰ و x پارامتر ورودی است.

شبکه‌ی عصبی مصنوعی تلاش می‌کند با تغییر فاکتورهای وزنی و کاهش میزان خطای کل، کارایی شبکه‌ی عصبی را افزایش دهد. یادگیری شبکه‌ی عصبی مصنوعی فرایند تغییر و بهبود فاکتورهای وزنی است. میزان خطای هر نورون معادل تفاضل مربعات بین مقدار خروجی موردنظر و مقدار خروجی واقعی است. مقدار سیگنال خطا در خروجی نورون j_s برای n امین حدس و خطا (e_j (n)) با رابطه‌ی زیر تعیین می‌شود:

$$e_j(n) = d_j(n) - y_j(n) \quad (۴)$$

در این رابطه d_j (n) خروجی واقعی هر نورون و y_j (n) میزان خروجی مورد نظر است. در نهایت، میزان خطای نورون j_s با رابطه‌ی زیر تعریف می شود:

$$[E(n) = \frac{1}{2}\sum e_j^{\,2}(n)] \quad (۵)$$

در این مقاله، شبکه‌ی عصبی مصنوعی با استفاده از هفتاد درصد اطلاعات ورودی (مجموعه داده‌های آموزشی) آموزش داده می‌شود. همچنین پانزده درصد از داده‌های ورودی نیز برای ارزیابی شبکه‌ی عصبی آموزش داده شده استفاده می‌شود. قابل ذکر است، مجموعه داده‌های مرحله‌ی ارزیابی شبکه، در مرحله‌ی آموزش شبکه‌ی عصبی مورد استفاده قرار نمی‌گیرند [۱۶]. از بین روش‌های متعدد موجود برای آموزش و بهینه‌سازی اتصالات شبکه‌ی عصبی، الگوریتم لونبرگ- مارکوارت (Levenberg-Marquardt) به عنوان روش آموزش شبکه‌ی عصبی انتخاب شده است. همچنین از آنجایی‌که بر اساس نتایج گزارش شده در مقالات مختلف استفاده از یک لایه‌ی پنهان برای یک پیش‌بینی دقیق کافی است، در این مقاله نیز یک لایه‌ی پنهان در نظر گرفته شده است [۳۸, ۳۹]. پارامترهای ورودی به شبکه‌ی عصبی مورد استفاده به ترتیب فشار، دما، دانسیته و جرم مولکولی ترکیبات دارویی، و داده‌ی خروجی این شبکه میزان حلالیت مواد در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی است. شماتیکی از این شبکه‌ی عصبی در شکل ۱ نشان داده شده است.

جهت مقایسه‌ی کارایی مدل‌ها و بررسی میزان تطبیق نتایج مدل‌سازی با داده‌های تجربی، مقادیر پارامترهای آماری AARD٪، R_{adj} و F-value برای مدل‌های مختلف محاسبه و با هم مقایسه شدند. پارامتر AARD٪ با رابطه‌ی زیر محاسبه می‌شود [۱۲]:

$$\text{AARD}\,\% = \frac{100}{N-z}\sum_{i=1}^{n}\frac{|\,y_{i,calc} \quad y_{i,exp}\,|}{y_{i,exp}} \quad (۶)$$

در این رابطه، N تعداد داده‌های تجربی، z تعداد ضرایب قابل تنظیم برای هر مدل، $y_{i,exp}$ جزء مولی تجربی حلالیت حل شونده و $y_{i,calc}$ جزء مولی محاسبه شده برای حلالیت حل شونده بر اساس روابط تئوری و مدل‌ها است. R_{adj} نیز یک پارامتر مناسب برای مقایسه‌ی مدل‌هایی با تعداد متغیرهای مستقل متفاوت بوده و به شکل زیر تعریف می‌شود [۱۲, ۴۰]:

$$R_{adj} = \sqrt{\left|R^2 - \frac{Q(1-R^2)}{(N-Q-1)}\right|} \quad (۷)$$

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

در این رابطه N تعداد داده‌های هر حل شونده، Q تعداد متغیر های مستقل در هر مدل و R^2 ضریب همبستگی است که با استفاده از رابطه ی زیر محاسبه می‌شود:

$$R^2 = 1 - \frac{SS_E}{SS_T} \quad (۸)$$

در این رابطه، SS_E مجموع مربعات خطا و SS_T کل مجموع مربعات است.

توانایی یک مدل در تطبیق مقادیر محاسبه شده برای حلالیت یک ماده با داده‌های تجربی موجود برای آن، با استفاده از پارامتر F-value مشخص می‌شود [۴۱]:

$$F-value = \frac{\frac{SS_R}{Q}}{\frac{SS_E}{(N-Q-1)}} = \frac{MS_R}{MS_E} \quad (۹)$$

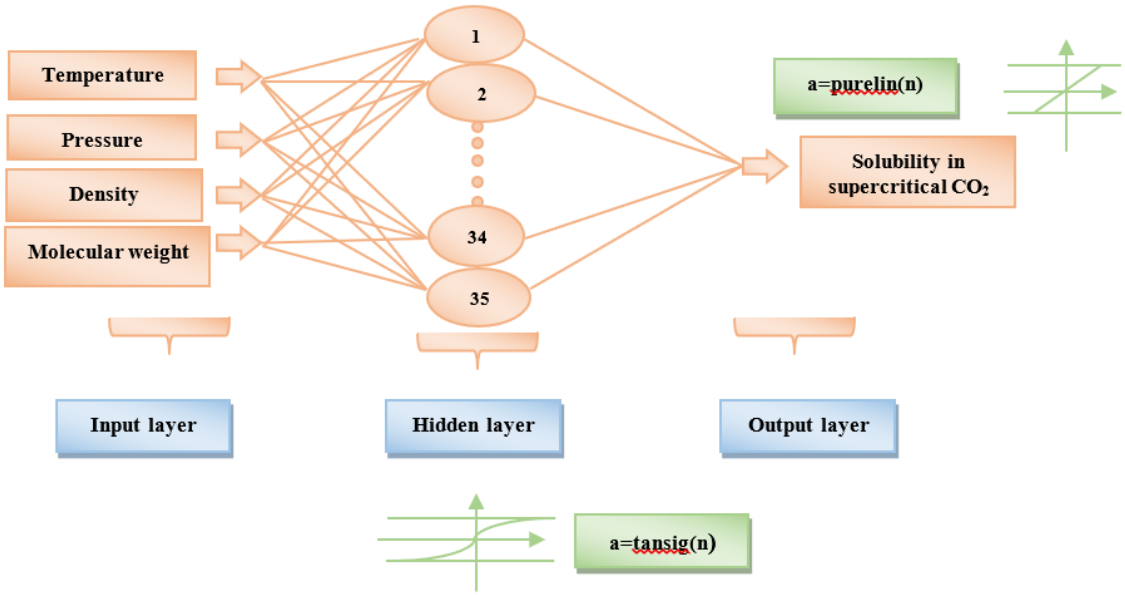
در این رابطه SS_R مجموع رگرسیون مربعات، MS_R میانگین رگرسیون مربعات و MS_E میانگین رگرسیون باقی-مانده هستند.

در بررسی میزان دقت و صحت یک مدل تجربی برای پیش‌بینی‌حلالیت ترکیبات مختلف در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی، هر سه پارامتر آماری AARD٪، R_{adj} و F-value مدنظر قرار می‌گیرد. در حقیقت مقادیر AARD٪ پایین، R_{adj} نزدیک به ۱ و F-value بالا می تواند نشان دهنده توافق خوب داده های تجربی با نتایج حاصل از مدلسازی باشد.

۳- نتایج و بحث

۳-۱- نتایج مدل‌های تجربی

در این تحقیق از پنج مدل تجربی متداول جهت پیش‌بینی‌حلالیت ترکیبات دارویی اپرپیتانت، ۵-فلوروراسیل، ایماتینیب مسیلات، کپسیتابین، لتروزول و داستاکسل در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی بصورت تابعی از دما و فشار عملیاتی استفاده شده است. پارامترهای قابل تنظیم این مدل‌ها با استفاده از روش‌های برازش منحنی (Curve fitting) محاسبه شده‌اند. مقادیر این پارامترها به همراه مقادیر AARD٪، R_{adj} و پارامتر F هر یک از مدل‌های تجربی مورد استفاده برای هر ترکیب دارویی در جدول ۳ گزارش شده است. همچنین میزان مطابقت داده‌های آزمایشگاهی با مقادیر پیش‌بینی شده از هر مدل در شکل‌های ۲ تا ۷ نشان داده شده است. در مدلسازی حلالیت با مدل‌های تجربی، مدلی به عنوان مدل مناسب برای سیستم موردمطالعه معرفی می‌شود که دارای AARD٪ پایین، R_{adj} نزدیک به ۱ و F-value بالا باشد. همان‌طور که در جدول ۳ نیز مشاهده می‌شود، مدل آداچی و لو با ۵ پارامتر قابل تنظیم به خوبی توانسته است میزان حلالیت در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی را برای چهار ترکیب دارویی اپرپیتانت (AARD=۱۳/۶۵٪، R_{adj}=۰/۹۴)، ۵-فلوروراسیل (AARD=۳/۷۲٪، R_{adj}=۰/۹۹)، کپسیتابین (AARD=۶/۵۳٪، R_{adj}=۰/۹۹) و لتروزول (AARD=۱۶/۳۸٪، R_{adj}=۰/۹۹) پیش‌بینی کند. این در حالی است که برای داروی ایماتینیب مدل بیان و همکارانش (AARD=۲۳/۴۲٪،



شکل ۱- شماتیک دیاگرامی شبکه‌ی عصبی مصنوعی برای محاسبه‌ی میزان حلالیت در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی.

Fig.1: Schematic diagram of artificial neural network for determination of compounds solubility in supercritical CO_2

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

(R_{adj}=۰/۹۲) و برای داروی داستاکسل نیز مدل چ و مادراس (AARD=۶/۸۲٪، R_{adj}=۰/۹۹) پیش‌بینی بهتری از میزان حلالیت آنها در دی-اکسیدکربن فوق‌بحرانی داشته‌اند. نکته‌ی جالب توجه این است که بر اساس نتایج حاصله، مدل آداچی و لو دومین مدل مناسب برای پیش‌بینی حلالیت دو داروی ایماتینیب (AARD=۲۵/۶۲٪، R_{adj}=۰/۹۵) و داستاکسل (AARD=۶/۸۶٪، R_{adj}=۰/۹۹) نیز هست. همانطور که به خوبی مشهود است، دقت این مدلهای تجربی برای پیش‌بینی حلالیت ترکیبات دارویی مختلف در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی متفاوت است و نمی‌توان یک مدل تجربی مشخص را برای پیش‌بینی حلالیت تمامی ترکیبات دارویی بکار گرفت. به عبارت دیگر، رابطه مستقیمی بین مدل‌های تجربی، نوع ترکیب مورد مطالعه و شرایط عملیاتی وجود نداشته و انتخاب دقیق‌ترین مدل برای تعیین حلالیت ترکیبات در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی تنها با بررسی میزان انطباق داده‌های حاصل از هر مدل با داده-های تجربی امکان‌پذیر است. این نتیجه توسط محققین دیگر نیز تایید شده است [۴۲, ۴۳]. با این وجود همانطور که گفته شد، سادگی کاربرد، عدم نیاز به خواص فیزیکی- شیمیایی و بحرانی ترکیبات حل شونده و همچنین دقت قابل قبول این مدل‌ها موجب کاربرد گسترده آنها در پیش‌بینی میزان حلالیت ترکیبات مختلف در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی شده است.

با بررسی نتایج حاصل از مدلسازی حلالیت داروی اپرپیتانت در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی (شکل ۲) مشخص می‌شود که دقت مدل‌های تجربی مورد استفاده در تعیین میزان حلالیت داروی اپرپیتانت در دی‌اکسیدکربن فوق-بحرانی با افزایش دما کاهش یافته و انطباق داده‌های حاصل از مدل‌ها با داده‌های تجربی در دمای ۳۳۸ کلوین پایین است. این مساله می‌تواند ناشی از تاثیر قابل ملاحظه دما بر فشار تصعید ترکیب دارویی اپرپیتانت باشد که این مساله در خصوص دو داروی دسیتابین (Decitabine) [۴۳] و تموزولامید (Temozolomide) [۴۴] نیز گزارش شده است. دما تاثیر دوگانه ای بر حلالیت ترکیبات در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی دارد. افزایش دما از یک سو موجب افزایش فشار تصعید (افزایش فشار بخار) ترکیب حل شونده و در نتیجه افزایش میزان انحلال آن، و از سوی دیگر موجب کاهش دانسیته دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی و در نتیجه کاهش حلالیت ترکیب حل شونده جامد می-شود [۴۵, ۴۶]. بنابراین با توجه به پیچیدگی فرایندهای تعادلی جامد - بخار خصوصا در شرایط فوق بحرانی، یافتن یک مدل کلی برای تعیین میزان حلالیت ترکیبات مختلف در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی در محدوده وسیعی از فشار و دما، خصوصا دما به دلیل تاثیر دوگانه آن بر حلالیت، بسیار چالش برانگیز است.

۳-۲- نتایج مدل شبکه‌ی عصبی مصنوعی

۳-۲-۱- تعیین تعداد نورون‌های شبکه‌ی عصبی

محاسبه‌ی تعداد نورون‌های لایه‌ی پنهان، یکی از مهم‌ترین مراحل موثر در عملکرد شبکه‌ی عصبی مصنوعی است. با توجه به فقدان یک راهکار و روش مشخص برای تعیین بهترین تعداد این نورون‌ها، در این مقاله تعداد آنها با روش حدس و خطا تعیین شده است [۴۷, ۴۸]. برای این منظور، بررسی عملکرد شبکه‌ی عصبی با انتخاب ۵ نورون شروع شده و این روند تا ۴۵ نورون ادامه یافته است. به منظور بررسی تاثیر تعداد نورون ها، در هر مرحله مقدار رگرسیون اندازه‌گیری شده است. همان‌طور که در شکل ۸ مشاهده می‌شود، بیشترین میزان رگرسیون با R^2 معادل ۰/۹۹۰۴ با تعداد ۳۵ نورون حاصل شده است. بنابراین شبکه‌ی عصبی بر اساس همین تعداد نورون طراحی شده است.

۳-۲-۲- تحلیل و ارزیابی شبکه‌ی عصبی

همان‌طور که در ابتدا توضیح داده شد، در این مقاله فشار، دما ، دانسیته‌ی دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی و جرم مولکولی ترکیب حل شونده به عنوان پارامترهای ورودی به شبکه‌ی عصبی و میزان حلالیت ترکیب حل شونده در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی به عنوان داده‌ی خروجی مشخص شده‌اند. در ابتدا مرحله‌ی آموزش شبکه‌ی عصبی با استفاده از ۷۰٪ داده‌های ورودی و با روش پس‌انتشار انجام شده و این مرحله تا زمان کاهش مقادیر خطا ادامه یافته است. روند تغییرات میانگین خطای مربعات مربوط به داده‌های آموزش، ارزیابی و آزمایش پس از پایان مرحله‌ی آموزش در شکل ۹ نشان داده شده است. همان‌طور که در این شکل مشاهده می‌شود، میزان این خطا از مقادیر بزرگتر از واحد آغاز شده و به تدریج کاهش یافته است که این روند نشان دهنده‌ی پیشرفت مرحله‌ی یادگیری شبکه‌ی عصبی است. همچنین بر اساس این شکل، بهترین عملکرد این شبکه در تکرار یازدهم حاصل شده است.

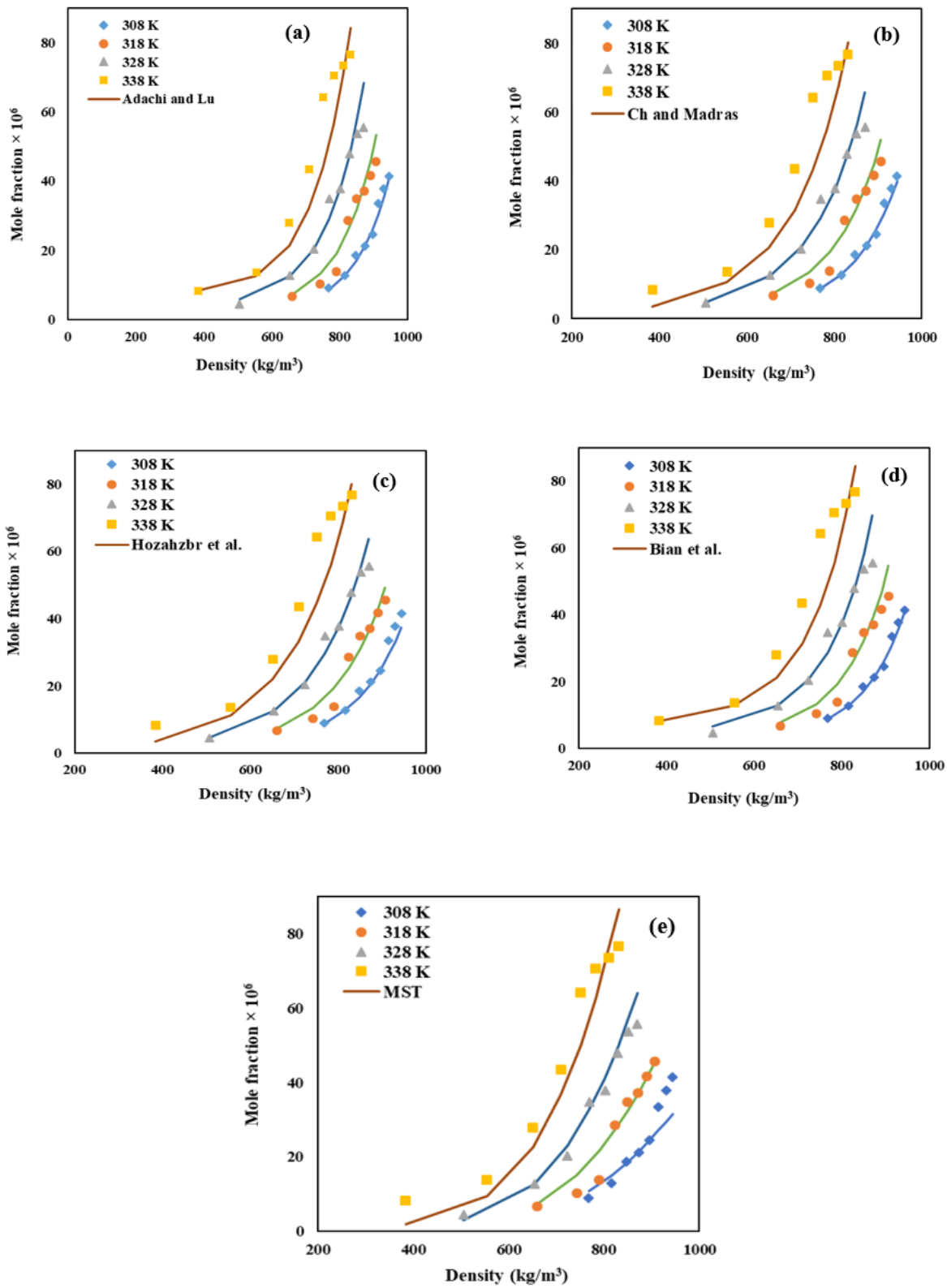
مقادیر پارامتر R^2 برای هر یک از مراحل آموزش، ارزیابی و آزمایش که به ترتیب با ۷۰، ۱۵ و ۱۵ درصد داده‌ها انجام شده‌اند در شکل ۱۰ مقایسه شده است. مقادیر رگرسیون به دست آمده برای این مراحل به ترتیب برابر ۰/۹۹۹۹۸، ۰/۹۹۶۶۷، ۰/۹۴۳۸۲ و مقدار رگرسیون کل معادل ۰/۹۹۰۴۳ است که نشان‌دهنده‌ی انطباق بالای بین داده‌های آزمایشگاهی با داده‌های خروجی حاصله از شبکه‌ی عصبی و موفقیت این مدل در تخمین داده‌های حلالیت در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی است. مقادیر AARD٪، R_{adj} و F-value حاصل از مدلسازی حلالیت هر یک از داروهای موردنظر در دی‌اکسیدکربن

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

جدول۳ـ تعیین حلالیت ترکیبات دارویی در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با استفاده از مدل‌های تجربی.
Table 3: Solubility determination of the pharmaceutical components in supercritical CO_2 using empirical models

Aprepitant								
Model	a0	a1	a2	a3	a4	AARD%	R_{adj}	F-value
Adachi and Lu	10.24	-0.79	13.93	-3.44	-6109.14	13.65	0.94	49.6
Ch and Madras	1.49	-4737.53	5.88	-3.13	--	14.89	0.94	63.2
Hozahzbr et al.	5.51	-7277.98	2206.25	-0.25	--	13.87	0.95	77.7
Bian et al.	11.77	-4058.45	-2498.63	2.8	16.19	14.89	0.93	42.5
MST	11223.55	3667.67	20.61	--	--	17.46	0.95	122.1
5-Fluorouracil								
Model	a0	a1	a2	a3	a4	AARD%	R_{adj}	F-value
Adachi and Lu	-3.22	0.89	0.31	0.59	-2813.44	3.72	0.99	145.5
Ch and Madras	0.75	-3209.36	2.29	-2.83	--	5.34	0.98	108.8
Hozahzbr et al.	-2.04	-3625.63	662.30	0.12	--	5.42	0.98	122.2
Bian et al.	-0.54	-2319.9	-1314.8	2.22	4.3	3.95	0.99	183.8
MST	-5335.78	1039.84	6.84	--	--	11.44	0.91	21.1
Imatinib mesylate								
Model	a0	a1	a2	a3	a4	AARD%	R_{adj}	F-value
Adachi and Lu	23.86	1.03	16.18	9.073	-10743.98	25.62	0.95	51.8
Ch and Madras	4.34	-2566.35	2.52	-26.13	--	26.24	0.94	48.1
Hozahzbr et al.	-28.72	-21017.71	317.94	-3.80	--	26.47	0.94	51.9
Bian et al.	22.58	-2432.86	-8093.74	8.73	38.04	23.42	0.92	27.6
MST	-15555.22	5906.01	25.20	--	--	31.94	0.92	47.2
Capecitabine								
Model	a0	a1	a2	a3	a4	AARD%	R_{adj}	F-value
Adachi and Lu	16.23	-8.69	52.98	-40.04	-8133.29	6.53	0.99	738.5
Ch and Madras	0.12	-10237.48	15.86	13.07	--	8.53	0.99	549.9
Hozahzbr et al.	28.68	-15276.16	5521.07	1.092	--	10.37	0.98	357.7
Bian et al.	19.98	-2473.94	-6724.49	15.65	16.32	8.71	0.99	856.1
MST	-15065.13	5430.85	27.73	--	--	7.88	0.99	781.8
Letrozole								
Model	a0	a1	a2	a3	a4	AARD%	R_{adj}	F-value
Adachi and Lu	17.16	0.22	18.54	-18.18	-9007.54	16.38	0.99	679.7
Ch and Madras	-0.14	-11654.02	11.42	21.46	--	16.55	0.99	702.1
Hozahzbr et al.	32.66	-15254.41	3975.61	1.28	--	19.12	0.98	526.5
Bian et al.	24.18	-887.415	-10195.59	17.3	21.47	21.11	0.99	465.6
MST	-14636.36	3758.67	29.755	--	--	19.37	0.99	743.4
Docetaxel								
Model	a0	a1	a2	a3	a4	AARD%	R_{adj}	F-value
Adachi and Lu	15.22	-0.82	18.048	-15.98	-7600.66	6.86	0.99	482.5
Ch and Madras	-0.027	-9781.47	9.94	18.76	--	6.82	0.99	517.1
Hozahzbr et al.	32.47	-13970.82	3862.85	1.47	--	7.45	0.99	486.9
Bian et al.	22.96	-668.38	-10604.88	15.12	25.2	7.92	0.99	727.6
MST	-12735.25	3352.92	27.36	--	--	7.83	0.99	779.8

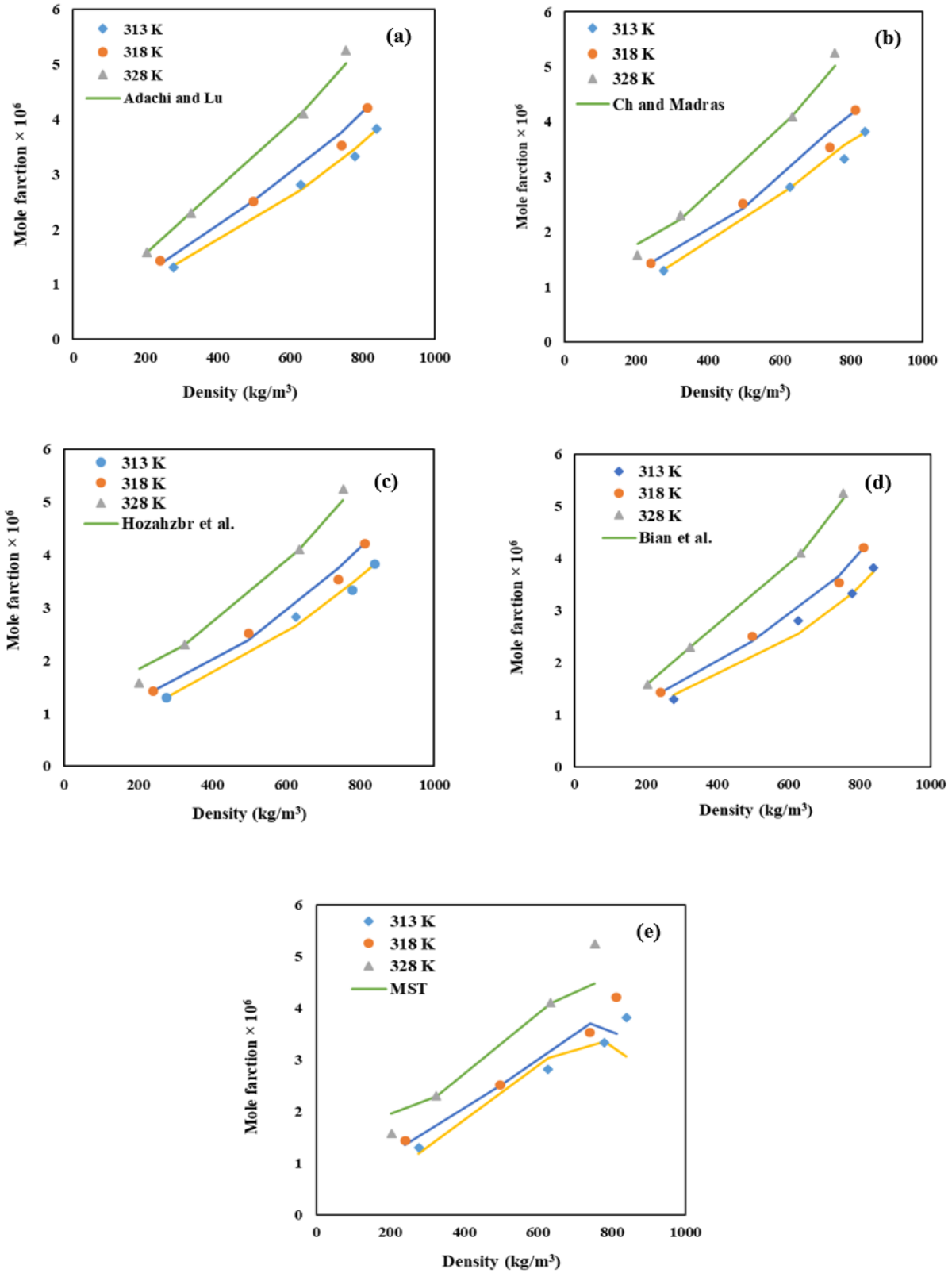
[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۲- مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی (نقطه چین) حلالیت داروی اپرپیتانت در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با مقادیر به دست آمده از مدل‌های تجربی مختلف (خط).

Fig.2: Comparison of experimental (points) and calculated (line) solubility of Aprepitant in the supercritical CO_2 using different empirical models

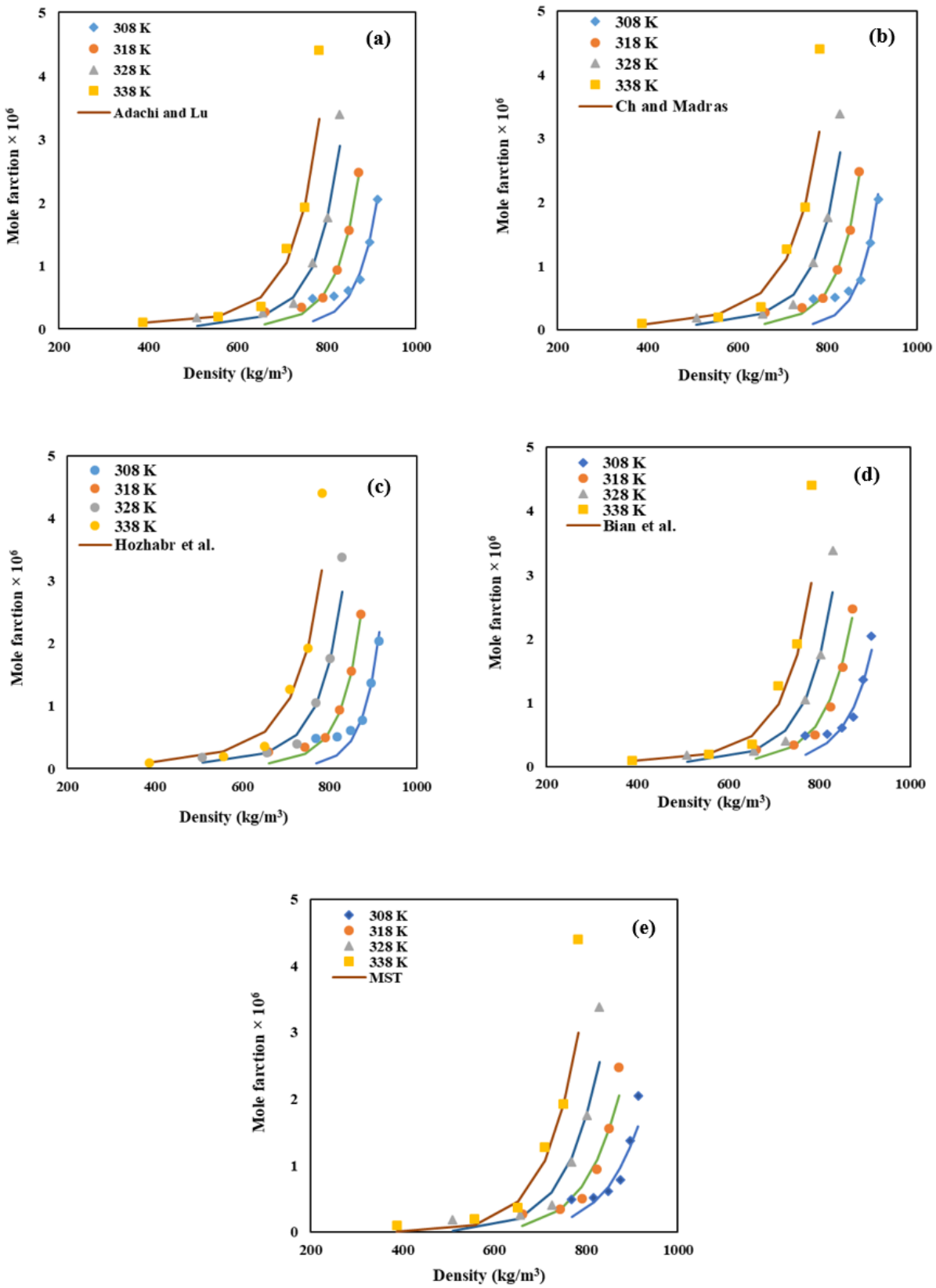
[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۳- مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی (نقطه چین) حلالیت داروی ۵-فلوراسیل در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با مقادیر به دست آمده از مدل‌های تجربی مختلف (خط).

Fig.3: Comparison of experimental (points) and calculated (line) solubility of -5Fluorouracil in the supercritical CO_2 using different empirical models.

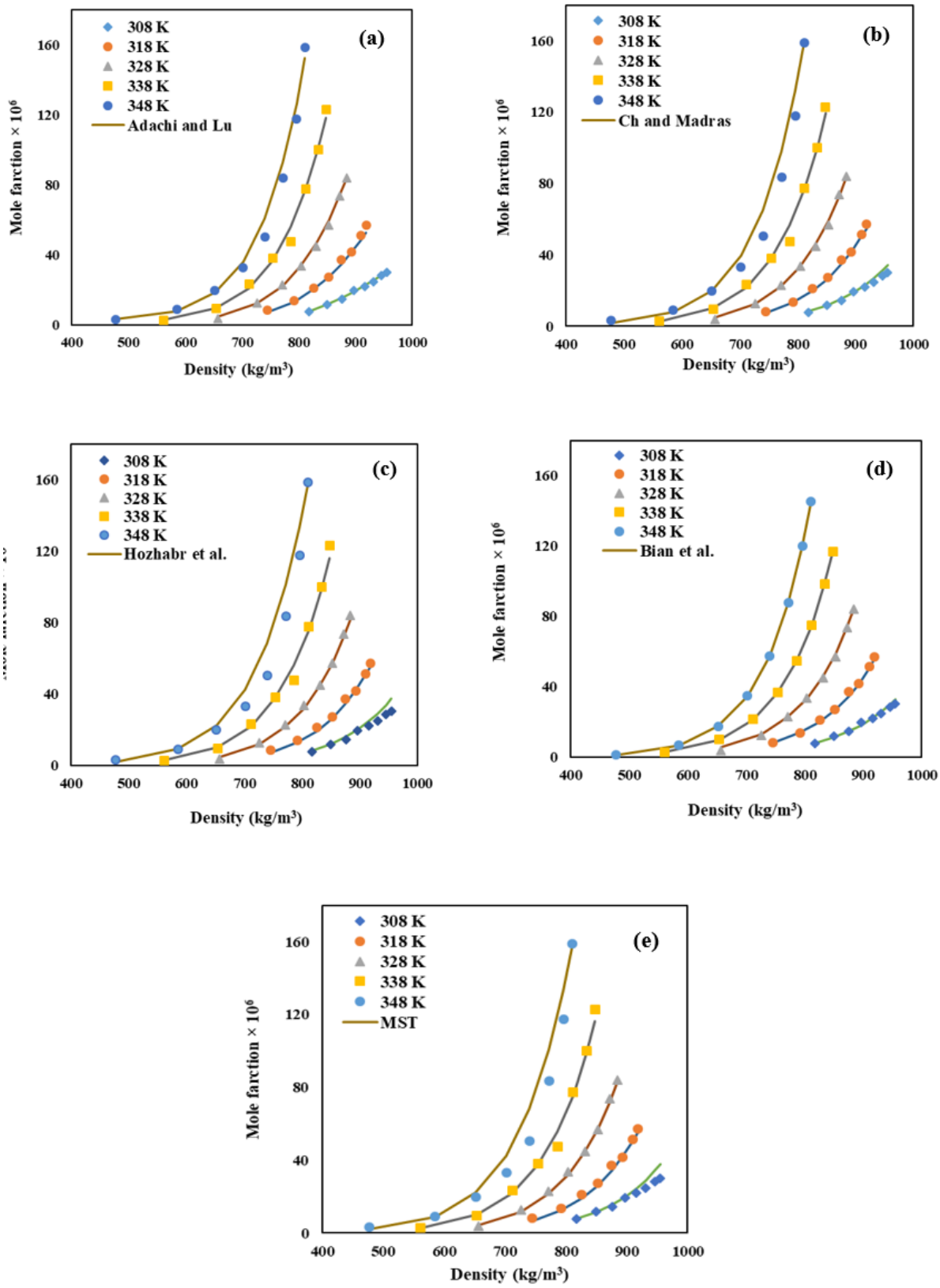
[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۴- مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی (نقطه چین) حلالیت داروی ایماتینیب مسیلات در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با مقادیر به دست آمده از مدل‌های تجربی مختلف (خط).

Fig.4: Comparison of experimental (points) and calculated (line) solubility of Imatinib mesylate in the supercritical CO_2 using different empirical models.

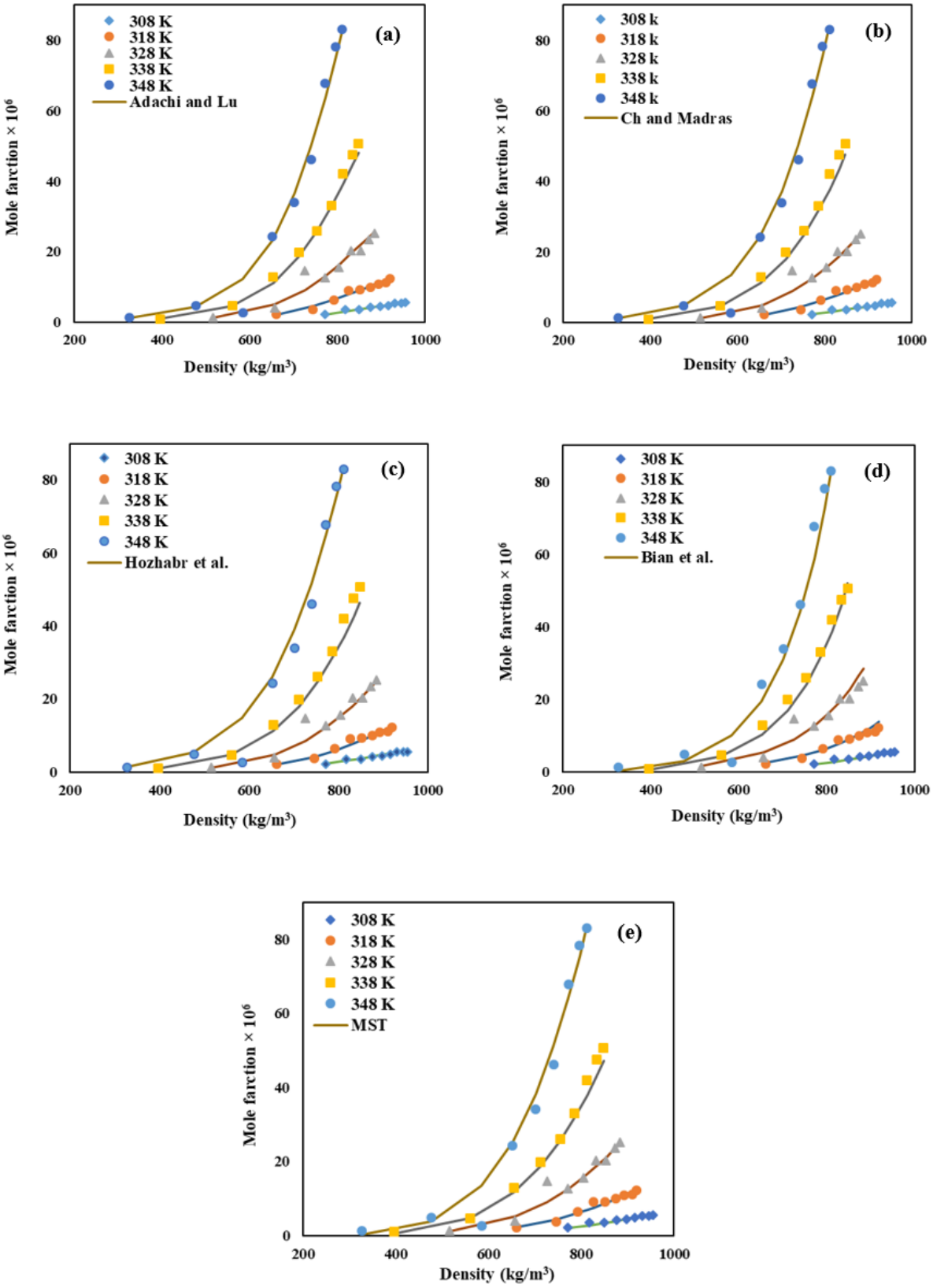
[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۵- مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی (نقطه چین) حلالیت داروی کپسیتابین در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با مقادیر به دست آمده از مدل‌های تجربی مختلف (خط).

Fig.5: Comparison of experimental (points) and calculated (line) solubility of Capecitabine in the supercritical CO_2 using different empirical models.

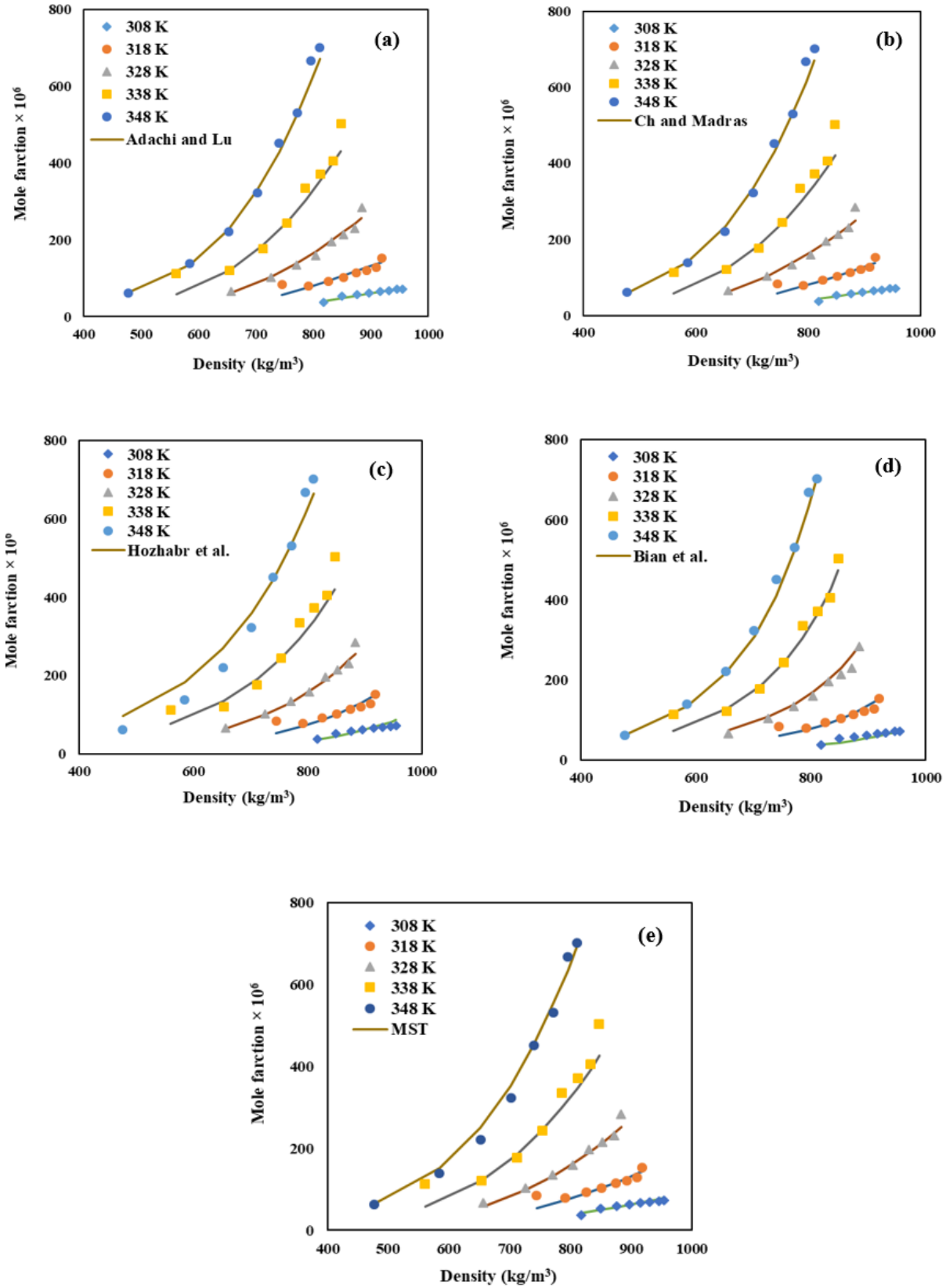
[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۶- مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی (نقطه چین) حلالیت داروی لتروزول در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با مقادیر به دست آمده از مدل‌های تجربی مختلف (خط).

Fig.6: Comparison of experimental (points) and calculated (line) solubility of Letrozole in the supercritical CO_2 using different empirical models.

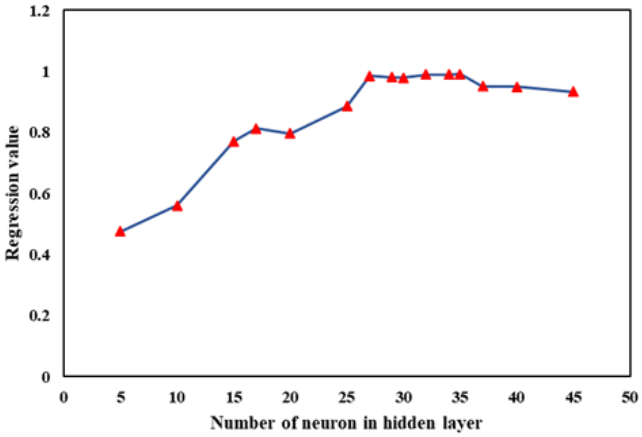
[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



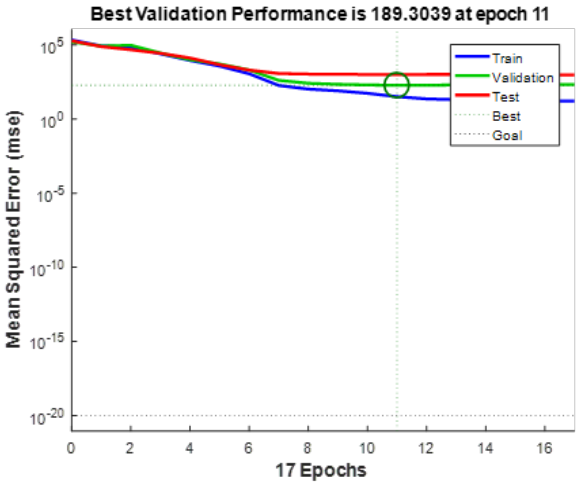
شکل ۷- مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی (نقطه چین) حلالیت داروی داستاکسل در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با مقادیر به دست آمده از مدل‌های تجربی مختلف (خط).

Fig.7: Comparison of experimental (points) and calculated (line) solubility of Docetaxel in the supercritical CO_2 using different empirical models.

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۸. روند تغییرات رگرسیون نسبت به تغییر تعداد نورون ها.
Fig.8: Variation of regression values vs. number of neurons in hidden layer



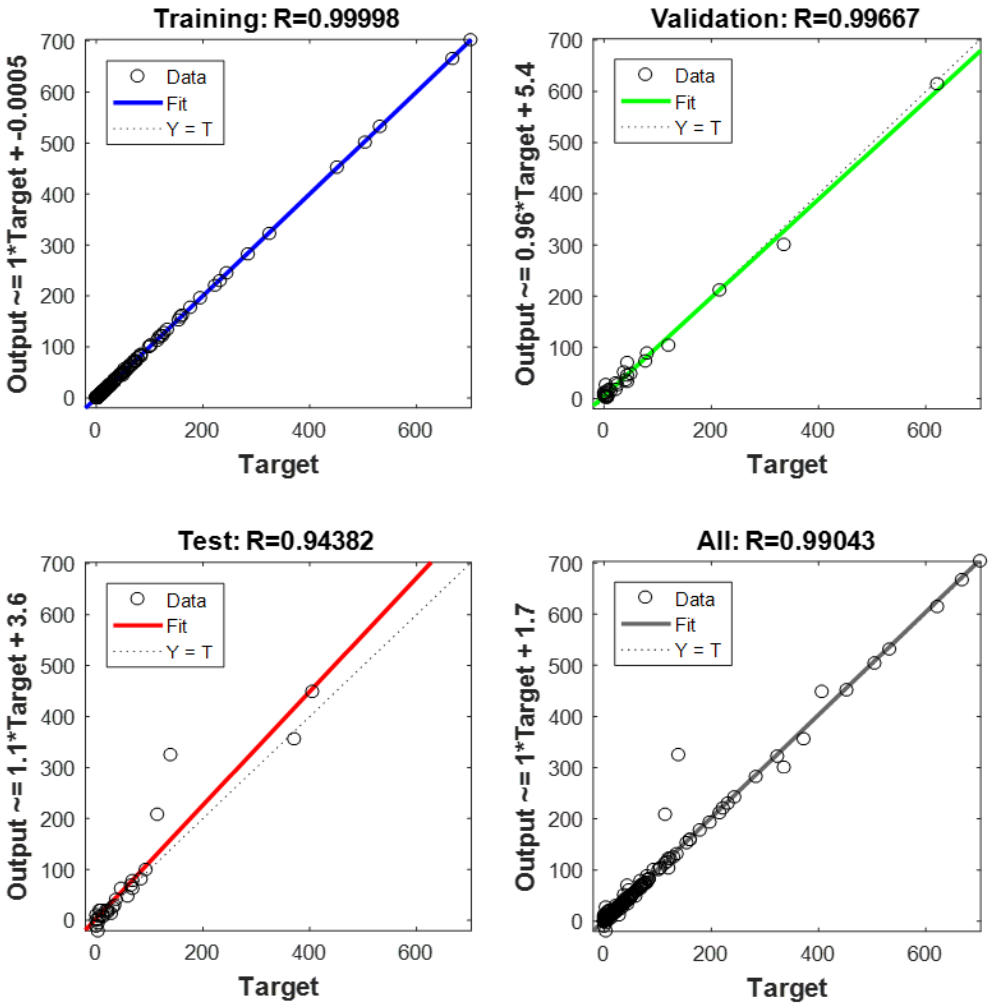
شکل ۹- عملکرد شبکه‌ی عصبی پس از توقف مرحله‌ی آموزش.
Fig.9: Operation of artificial neural network after stopping the training phase

فوق‌بحرانی با شبکه‌ی عصبی مصنوعی در جدول ۴ گزارش شده است.

۳-۲-۳: مقایسه ی مدل‌های تجربی و شبکه‌ی عصبی مصنوعی

در جدول ۴ تمام مدل‌های تجربی مورد استفاده در این مقاله و شبکه‌ی عصبی مصنوعی از نظر مقدار پارامترهای آماری (AARD٪، R_{adj} و F-value) با هم مقایسه شده‌اند. در ستون آخر این جدول نیز مقادیر میانگین هر یک از این پارامترها برای هر مدل گزارش شده است. همان‌طور که مشاهده می‌شود، مقدار میانگین AARD٪ و R_{adj} برای مدل شبکه‌ی عصبی مصنوعی به ترتیب ۱/۶۵٪ و ۰/۹۹۶ به دست آمده است. در حالی‌که مقادیر این دو پارامتر برای بهترین مدل تجربی، مدل آداچی و لو، به ترتیب ۱۲/۱۲٪ و ۰/۹۷ حاصل شده است. این نتایج نشان دهنده‌ی این است که مدل شبکه‌ی عصبی با دقت بالاتر و خطای بسیار کمتری نسبت به مدل‌های تجربی میزان حلالیت تمام ترکیبات دارویی موردنظر را در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی پیش‌بینی کرده است. همچنین با بررسی دقیق میزان انطباق و همخوانی مقادیر حلالیت پیش‌بینی شده توسط مدل‌های تجربی مورد استفاده با داده‌های تجربی (شکل‌های ۷-۲) نیز مشخص می‌شود که دقت این مدل‌ها در بعضی موارد پایین است. به عنوان مثال، میزان انطباق مقادیر حلالیت پیش‌بینی شده توسط تمامی این مدل‌ها با داده‌های تجربی حلالیت داروی ایماتینیب مسیلات در دمای ۳۰۸ کلوین (شکل ۴) و داده‌های تجربی حلالیت داروی ۵-فلوراسیل در دو دمای ۳۱۳ و ۳۱۸ کلوین (شکل ۳) ضعیف است. از این‌رو به منظور نشان دادن دقت بالاتر شبکه عصبی مصنوعی در پیش‌بینی حلالیت داروهای موردنظر در دی‌اکسیدکربن فوق بحرانی، میزان مطابقت و همخوانی داده‌های آزمایشگاهی با مقادیر پیش‌بینی شده توسط شبکه عصبی مصنوعی بررسی شده و نتیجه آن در شکل ۱۱

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۱۰- مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی با داده‌های خروجی شبکه‌ی عصبی.

Fig.10: Comparison between the experimental values and the output data of artificial neural network

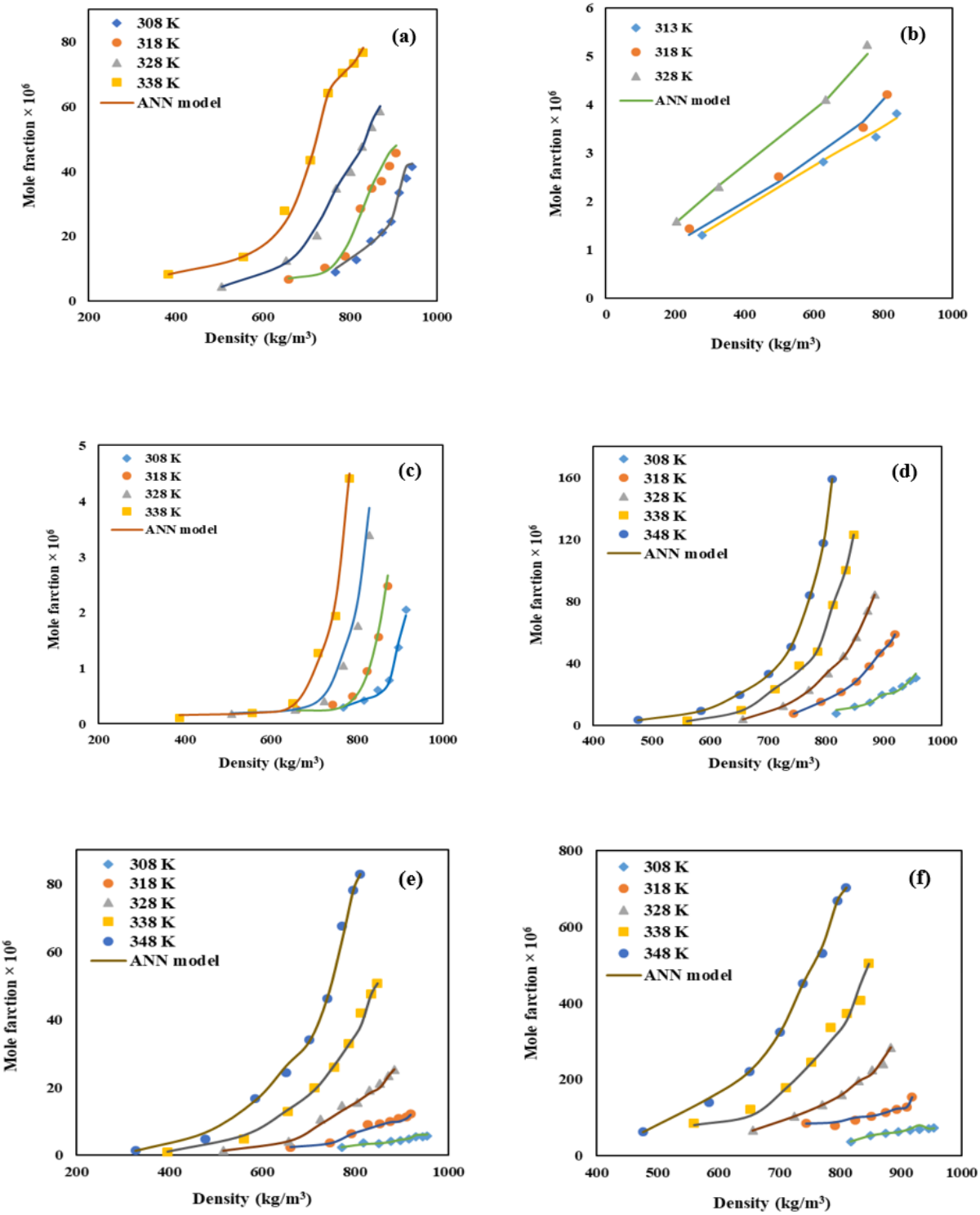
نشان داده شده است. همانطور که به خوبی مشهود است، داده‌های حاصل از شبکه عصبی مصنوعی به خوبی با داده-های تجربی مطابقت دارد. همان‌طور که توضیح داده شد، عموما شبکه‌ی عصبی بر مبنای فاکتورهای وزنی است و به همین دلیل صحت نتایج آن برای مسایل غیرخطی بیشتر است. علاوه بر این، نتایج نهایی این روش مستقل از شرایط عملیاتی است [۲۱].

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

جدول ۴ـ مقایسه‌ی نتایج حاصل از مدل‌سازی با مدل‌های تجربی و شبکه‌ی عصبی مصنوعی.
Table 5: Comparison the results of modeling using the empirical models vs. the artificial neural network

Model	Statistical parameter	Pharmaceutical components						Average
		Aprepitant	5-Fluorouracil	Imatinib mesylate	Capecitabine	Letrozole	Docetaxel	
Adachi and Lu	AARD(%)	13.65	3.72	25.62	6.53	16.38	6.86	12.12
	Radj	0.94	0.99	0.95	0.99	0.99	0.99	0.97
	F-value	49.60	145.50	51.80	738.50	679.70	482.50	357.93
Ch and Madras	AARD(%)	14.89	5.34	26.24	8.53	16.55	6.82	13.06
	Radj	0.94	0.98	0.94	0.99	0.99	0.99	0.97
	F-value	63.20	108.80	48.10	549.90	702.10	517.10	331.53
Hozhabr et al.	AARD(%)	13.87	5.42	26.47	10.37	19.12	7.45	13.78
	Radj	0.95	0.98	0.94	0.98	0.98	0.99	0.97
	F-value	77.70	122.20	51.90	357.70	526.50	486.90	270.48
Bian et al.	AARD(%)	14.89	3.95	23.42	8.71	21.11	7.92	13.33
	Radj	0.93	0.99	0.92	0.99	0.99	0.99	0.97
	F-value	42.50	183.80	27.60	856.10	465.60	727.60	383.86
MST	AARD(%)	17.46	11.44	31.94	7.88	19.37	7.83	15.99
	Radj	0.95	0.91	0.92	0.99	0.99	0.99	0.96
	F-value	122.10	21.10	47.20	781.80	743.40	779.80	415.90
Artificial neural network	AARD(%)	3.20	0.27	1.76	4.46	0.21	0.01	1.65
	Radj	0.993	0.99	0.99	0.98	0.99	0.99	0.99
	F-value	362.87	168012.00	493.08	398.19	4005641.00	8739018.60	1463480.02

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]



شکل ۱۱ - مقایسه‌ی داده‌های آزمایشگاهی (نقطه چین) حلالیت داروی (a) اپرپیتانت، (b) ۵-فلوراسیل، (c) ایماتینیب مسیلات، (d) کپسیتابین، (e) لتروزول، و (f) داستاکسل در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با مقادیر به دست آمده از شبکه عصبی مصنوعی (خط).

Fig.11: Comparison of experimental (points) and calculated (line) solubility of (a) Aprepitant, (b) -5Fluorouracil, (c) Imatinib mesylate, (d) Capecitabine, (e) Letrozole and (f) Docetaxel in the supercritical CO_2 using artificial neural network (ANN) model.

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

۴- نتیجه‌گیری

برای طراحی فرایندهای دارویی، تعیین میزان حلالیت ترکیبات دارویی جامد در سیال فوق‌بحرانی بسیار حایز اهمیت است. با این وجود، عموما این اطلاعات برای عمده‌ی ترکیبات دارویی در دسترس نبوده و باید با استفاده از مدل‌های مختلف پیش‌بینی شوند.

در این تحقیق میزان حلالیت شش ترکیب دارویی ضدسرطان (اپرپیتانت، ۵-فلوروراسیل، ایماتینیب مسیلات، کپسیتابین، لتروزول و داستاکسل) در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی با استفاده از پنج مدل تجربی مختلف (آداچی و لو، چ و مادراس، هژبر و همکارانش، بیان و همکارانش، منذر-سنتیاگو تیجا) و مدل شبکه‌ی عصبی مصنوعی تخمین زده شده است. مقادیر حاصل از این مدل‌ها با مقادیر تجربی گزارش شده در مقالات مربوطه مقایسه شده و میزان صحت و دقت هر روش با محاسبه‌ی معیارهای آماری مانند میانگین قدر مطلق خطای نسبی (AARD٪)، ضریب هم‌بستگی تنظیم‌شونده (R_{adj}) و مقدار پارامتر F (F-value) بررسی شده است. بر اساس نتایج حاصله از مدل‌های تجربی مذکور، صحت حلالیت محاسبه شده با مدل آداچی و لو و مدل چ و مادراس با میانگین AARD٪ معادل ۱۲/۰۲٪ و ۱۳/۰۶٪ در مقایسه با سایر مدل‌های تجربی بیشتر است. همچنین با مقایسه‌ی نتایج حاصل از شبکه‌ی عصبی مصنوعی با مدل‌های تجربی نیز مشخص می‌شود که دقت شبکه‌ی عصبی مصنوعی با میانگین AARD٪ معادل ۱/۶۵٪ در مقایسه با تمام مدل‌های تجربی بسیار بیشتر است. بنابراین به خوبی می‌توان از شبکه‌ی عصبی مصنوعی برای مدل‌سازی حلالیت این ترکیبات دارویی در دی‌اکسیدکربن فوق‌بحرانی استفاده کرد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله نویسندگان این مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از آقای دکتر سید علی سجادیان به پاس نظرات ارزشمندشان در انجام این پژوهش اعلام می‌دارند.

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

مراجع

[1]. Amani M., Saadati Ardestani N., and Yeganeh Majd N., Utilization of Supercritical CO2 Gas Antisolvent (GAS) for Production of Capecitabine Nanoparticles As Anti-cancer Drug: Analysis And Optimization of The Process Conditions, Journal of CO2 Utilization, ,101465 ,46 2021.
[2]. Ardestani N.S. and Amani M., Production of Anthraquinone Violet 3RN Nanoparticles via the GAS Process: Optimization of The Process Parameters Using Box-Behnken Design, Dyes and Pigments, 2021 ,109471 ,193.
[3]. Fang Z., Rapid Production of Micro- and Nano-particles Using Supercritical Water. 2010: Springer Science & Business Media
[4]. Amani M., Ardestani N.S., and Honarvar B., Experimental Optimization and Modeling of Supercritical Fluid Extraction of Oil from Pinus gerardiana, Chemical Engineering & Technology, 2021 ,588-578 ,(4)44.
[5]. Saadati Ardestani N., Amani M., and Moharrery L., Determination of Anthraquinone Violet 3RN Solubility in Supercritical Carbon Dioxide With/Without Co-solvent: Experimental Data and Modeling (Empirical and Thermodynamic Models), Chemical Engineering Research and Design, 2020 ,542-529 ,159.
[6]. Coimbra P., Duarte C.M.M., and de Sousa H.C., Cubic Equation-of-State Correlation of the Solubility of Some Anti-Inflammatory Drugs in Supercritical Carbon Dioxide, Fluid Phase Equilibria, 2006 ,199-188 ,(2)239.
[7]. Huang C.-Y., Lee L.-S., and Su C.-S., Correlation of Solid Solubilities of Pharmaceutical Compounds in Supercritical Carbon Dioxide with Solution Model Approach, Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers, ,358-349 ,(3)44 2013.
[8]. Peng D.-Y. and Robinson D.B., A New Two-Constant Equation of State, Industrial & Engineering Chemistry Fundamentals, -59 ,(1)15 1976 ,64.
[9]. Soave G., Improving the Treatment of Heavy Hydrocarbons by the SRK EoS, Fluid Phase Equilibria, 1993 ,342-339 ,84.
[10]. Valderrama J., eacute, and O, A Generalized Patel-Teja Equation of State for Polar and Nonpolar Fluids and Their Mixtures, Journal of Chemical Engineering of Japan, 1990 ,91-87 ,(1)23.
[11]. Dashtizadeh A., Pazuki G.R., TaghikhaniV. and Ghotbi C., A New Two-Parameter Cubic Equation of State for Predicting Phase Behavior of Pure Compounds and Mixtures, Fluid Phase Equilibria, 2006 ,28-19 ,(1)242.
[12]. Jouyban A., Chan H.-K., and Foster N.R., Mathematical Representation of Solute Solubility in Supercritical Carbon Dioxide Using Empirical Expressions, The Journal of Supercritical Fluids, 2002 ,35-19 ,(1)24.
[13]. Sparks D.L., Estévez L.A., Hernandez R., Barlow K. and French T., Solubility of Nonanoic (Pelargonic) Acid in Supercritical Carbon Dioxide, Journal of Chemical & Engineering Data, -407 ,(2)53 2008 ,410.
[14]. Su C.-S., Correlation of Solid Solubility of -1,4bis(alkylamino)-9,10-Anthraquinones in Supercritical Carbon Dioxide Using Solution Model Approach, Fluid Phase Equilibria, ,272-266 ,361 2014.
[15]. Su C-S., Correlation and Estimation of Solubilities of Fatty Acids in Supercritical Carbon Dioxide Using Solution Model Approach, The Journal of Supercritical Fluids, 2013 ,85-79 ,81.
[16]. Vaferi B., Karimi M., Azizi M. and Esmaeili H., Comparison Between the Artificial Neural Network, SAFT and PRSV Approach in Obtaining the Solubility of Solid Aromatic Compounds in Supercritical Carbon Dioxide, The Journal of Supercritical Fluids, 2013 ,51-44 ,77.
[17]. Bakhbakhi Y., Neural Network Modeling of Ternary Solubilities of -2naphthol in Supercritical CO2: A Comparative Study, Mathematical and Computer Modelling, 2012 ,1941-1932 ,(7)55.
[18]. Sodeifian G., Sajadian S.A., and Razmimanesh F., Solubility of an Antiarrhythmic Drug (Amiodarone Hydrochloride) in Supercritical Carbon Dioxide, Fluid Phase Equilibria, -149 ,450 2017 ,159.
[19]. Sodeifian Gh., Razmimanesh F., Sajadian SA. and Soltani Panah H., Solubility Measurement of an Antihistamine Drug (Loratadine) in Supercritical Carbon Dioxide: Assessment of qCPA and PCP-SAFT Equations of State, Fluid Phase Equilibria, -147 ,472 2018 ,159.
[20]. Ardjmand M., Mirzajanzadeh M., and Zabihi F., Measurement and Correlation of Solid Drugs Solubility in Supercritical Systems, Chinese Journal of Chemical Engineering, 2014 ,558-549 ,(5)22.
[21]. Mehdizadeh B. and Movagharnejad K., A Comparison Between Neural Network Method and Semi Empirical Equations to Predict the Solubility of Different Compounds in Supercritical Carbon Dioxide, Fluid Phase Equilibria, ,44-40 ,(1)303 2011.
[22]. Gharagheizi F., Eslamimanesh A., Mohammadi AH., and Richon D., Artificial Neural Network Modeling of Solubilities of 21 Commonly Used Industrial Solid Compounds in Supercritical Carbon Dioxide, Industrial & Engineering Chemistry Research, 2011 ,226-221 ,(1)50.
[23]. Bahmani A.R., Sabzi F., and Bahmani M., Prediction of Solubility of Sulfur Dioxide in Ionic

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

Liquids Using Artificial Neural Network, Journal of Molecular Liquids, 2015 ,400-395 ,211.
[24]. Lashkarbolooki M., Vaferi B., and Rahimpour M.R., Comparison the Capability of Artificial Neural Network (ANN) and EOS for Prediction of Solid Solubilities in Supercritical Carbon Dioxide, Fluid Phase Equilibria, -35 ,(1)308 2011 ,43.
[25]. Yang G., Li Z., Shao Q. and Feng N., Measurement and Correlation Study of Silymarin Solubility in Supercritical Carbon Dioxide With and Without a Cosolvent Using Semi-Empirical Models and Back-Propagation Artificial Neural Networks, Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, ,(5)12 2017 ,463-456.
[26]. Adachi Y. and Lu B.C.Y., Supercritical Fluid Extraction With Carbon Dioxide and Ethylene, Fluid Phase Equilibria, 1983 ,156-147 ,14.
[27]. Ch R. and Madras G., An Association Model for the Solubilities of Pharmaceuticals in Supercritical Carbon Dioxide, Thermochimica Acta, 2010 ,105-99 ,508-507.
[28]. Hozhabr S.B., Mazloumi S.H., and Sargolzaei J., Correlation of Solute Solubility in Supercritical Carbon Dioxide Using a New Empirical Equation, Chemical Engineering Research and Design, ,(11)92 2014 ,2739-2734.
[29]. Bian X., Zhang Q., Du Z-M., Chen J. and Jaubert J-N, A Five-Parameter Empirical Model for Correlating the Solubility of Solid Compounds in Supercritical Carbon Dioxide, Fluid Phase Equilibria, 2016 ,80-74 ,411.
[30]. Méndez-Santiago J. and Teja A.S., The Solubility of Solids in Supercritical Fluids, Fluid Phase Equilibria, 1999 ,510-501 ,160-158.
[31]. Sodeifian G., Sajadian S.A., and Ardestani N.S., Determination of Solubility of Aprepitant (an antiemetic drug for chemotherapy) in Supercritical Carbon Dioxide: Empirical and Thermodynamic Models, The Journal of Supercritical Fluids, ,128 2017 ,111-102.
[32]. Zhan Sh., Zhao Q., Chen Sh., Wang J., Liu Zh., and Chen Ch., Solubility and Partition Coefficients of -5Fluorouracil in ScCO2 and ScCO2/Poly(l-lactic acid), Journal of Chemical & Engineering Data, 2014 ,1164-1158 ,(4)59.
[33]. Sodeifian G., Razmimanesh F., and Sajadian S.A., Solubility Measurement of a Chemotherapeutic agent (Imatinib Mesylate) in Supercritical Carbon Dioxide: Assessment of New Empirical Model, The Journal of Supercritical Fluids, 2019 ,99-89 ,146.
[34]. Yamini Y., Hojjati M., Kalantarian P. and Vatanara A., Solubility of Capecitabine and Docetaxel in Supercritical Carbon Dioxide: Data and the Best Correlation, Thermochimica Acta, -95 ,549 2012 ,101.
[35]. Freidoonimehr N. and Nazari F, Parametric Analysis and Optimization of the Supercritical Ejector Refrigeration Cycle With Different Working Fluids Using Artificial Neural Network and Particle Swarm Optimization Algorithm, Journal of Modeling Engineering, 2017 ,133-121 ,(50) 15.
[36]. Azizi S., Karimi H., and Darvishi P., Flow Pattern and Oil Holdup Prediction in Vertical Oil–Water Two–Phase Flow Using Pressure Fluctuation Signal, Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE), 2017 ,141-125 ,(2)36.
[37]. Ghoreishi S.M. and Heidari E., Extraction of Epigallocatechin-3-Gallate From Green Tea via Supercritical Fluid Technology: Neural Network Modeling and Response Surface Optimization, The Journal of Supercritical Fluids, 2013 ,136-128 ,74.
[38]. Guiné R., Gonçalves Ch., Matos S., Gonçalves F., Costa D. V.T.A. and Mendes M., Modeling Through Artificial Neural Networks of the Phenolic Compounds and Antioxidant Activity of Blueberries, Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE), ,212-193 ,(2)37 2018.
[39]. Zahedi Abghari S. and Imani A., Determination of Suitable Operating Conditions of Fluid Catalytic Cracking Process by Application of Artificial Neural Network and Firefly Algorithm, Iranian Journal of Chemistry and Chemical Engineering (IJCCE), 2018 ,168-157 ,(6)37.
[40]. Garlapati C. and Madras G., New Empirical Expressions to Correlate Solubilities of Solids in Supercritical Carbon Dioxide, Thermochimica Acta, 2010 ,127-123 ,(1)500.
[41]. Montgomery D.C., Design and Analysis of Experiments, John Wiley & Sons, 2017.
[42]. Pishnamazi M., Zabihi S., Jamshidian S., ZeinolabediniHezave H., ZeinolabediniHezave A., Shirazian S., Measuring Solubility of a Chemotherapy-Anti Cancer Drug (Busulfan) in Supercritical Carbon Dioxide, Journal of Molecular Liquids, 2020 ,113954 ,317.
[43]. Pishnamazi M., Zabihi S., Jamshidian S., Borousan F., ZeinolabediniHezave A., Marjani A., Shirazian S., Experimental and Thermodynamic Modeling Decitabine Anti Cancer Drug Solubility in Supercritical Carbon Dioxide, Scientific Reports, 2021 ,1075 ,(1)11.
[44]. Zabihi S., Khoshmaram A., Phishnamazi M., Borousan F., ZeinolabediniHezave A., Marjani A., Pelalak R., AgustionoKurniawan T., Shirazian S., Thermodynamic Study on Solubility of Brain Tumor Drug in Supercritical Solvent: Temozolomide Case Study, Journal of Molecular Liquids, ,114926 ,321 2021.
[45]. Ongkasin K., Sauceau M., Masmoudi Y., Fages J., Badens E., Solubility of Cefuroxime Axetil in Supercritical CO2: Measurement and Modeling, The Journal of Supercritical Fluids, 2019 ,104498 ,152.

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]

[46]. Ardestani N.S., Majd N.Y., and Amani M., Experimental Measurement and Thermodynamic Modeling of Capecitabine (an Anticancer Drug) Solubility in Supercritical Carbon Dioxide in a Ternary System: Effect of Different Cosolvents, Journal of Chemical & Engineering Data, ,(10)65 2020 ,4779-4762.
[47]. Mehdipourghazi M. and Moayyedi M., ANN and Mathematical Mass Transfer Modeling of Glycol Amin Liquid Membranes for Separation of Carbon Dioxide from the Air, Journal of Modeling in Engineering, 2017 ,60-51 ,(47)14.
[48]. Jouyban A., Soltani S., and Asadpour Zeynali K., Solubility Prediction of Drugs in Supercritical Carbon Dioxide Using Artificial Neural Network, Iranian Journal of Pharmaceutical Research, Volume 6(Number 2010 ,250-243 ,(4.

[Downloaded from arcpe.modares.ac.ir on 2024-10-12]