บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG4780027

ชื่อโครงการ : การพัฒนาแบบจำลอง QSPR ของการซึมผ่านผิวหนังของระบบนำส่งยาทางผิวหนังโดยการใช้วิธีจีนิติกอัลกอริทึมร่วมกับวิธีวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัวเชิงพหุแบบเชิงส่วนและวิธีเครือข่ายประสาทเทียม

ชื่อนักวิจัย : นางสุชาดา พิริยะประสาธน์ (วรรณชนะ)
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
E-mail Address : suchada@email.pharm.su.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 1 ก.ค. 2547 – 30 มิ.ย. 2549

176705

การพัฒนาแบบจำลอง quantitative structure/property relationship (QSPR) ของการซึมผ่านตัวแทนผิวหนังชนิดต่างๆ ของยาชนิด ทำโดยเก็บข้อมูลการซึมผ่านผิวหนังมนุษย์ ผิวหนังหนู และคราบงูของยาจำนวน 14 ตัวจากการทบทวนวรรณกรรม คำนวณ topological descriptors ของยาแต่ละตัวจากสูตรโครงสร้างสองมิติโดยใช้ Molconn-Z software ได้ connectivity, shape และ atom-type E-state indices รวม 220 ตัว genetic algorithm (GA) ถูกนำมาใช้ในการคัดเลือก molecular descriptor ที่สำคัญของแต่ละกลุ่ม เพื่อนำไปใช้ในการสร้างแบบจำลอง QSPR และใช้ feed-forward back-propagation artificial neural networks (ANN) ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง molecular descriptors และการซึมผ่านผิวหนังของยา พบว่าสามารถใช้ ANN ในการสร้างแบบจำลองการซึมผ่านผิวหนังของคน หนูและคราบงูได้ดี โดยกลุ่ม molecular descriptor จากชุดข้อมูลการซึมผ่านผิวหนังหนูที่เลือกโดย GA สามารถนำมาใช้ในการทำนายการซึมผ่านผิวหนังของหนูและมนุษย์ได้ ในขณะที่กลุ่ม molecular descriptor จากชุดข้อมูลการซึมผ่านผิวหนังมนุษย์สามารถนำมาใช้ในการทำนายการซึมผ่านผิวหนังของหนู มนุษย์และคราบงูได้ โดยมีค่า predictive root mean square errors (RMSE) อยู่ในช่วง 0.111-0.782 เมื่อทำการประเมินความสามารถการทำนายของแบบจำลอง ANN โดยใช้วิธี Leave-one-out cross validation นอกจากนี้เมื่อนำข้อมูลที่ไม่ได้ใช้ในการสร้างแบบจำลองจำนวน 3 ข้อมูลมาทำการทดสอบแบบจำลอง ANN ที่สร้างขึ้นพบว่าค่าที่ได้จากการทดลองและค่าที่ได้จากการทำนายไปในทิศทางเดียวกัน นี่แสดงให้เห็นว่าแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยใช้ Molconn-Z descriptors เป็น molecular descriptors สามารถใช้ทำนายการซึมผ่านผิวหนังของสารต่างๆ ได้ อย่างไรก็ตามกลุ่ม molecular descriptor จากชุดข้อมูลการซึมผ่านคราบงูไม่สามารถนำมาใช้ในการทำนายการซึมผ่านผิวหนังของหนูและมนุษย์ได้ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างทางสายพันธุ์ นอกจากนี้พบว่าแบบจำลอง ANN ที่พัฒนาขึ้นสามารถนำไปทำนายค่าการซึมผ่านผิวหนังของระบบนำส่งยาทางผิวหนังของยา methimazole ได้

คำหลัก: QSPR, เครือข่ายประสาทเทียม, การซึมผ่านผิวหนัง, จีนิติกอัลกอริทึม

Abstract

Project Code : MRG4780027

Project Title : Development of quantitative structure/property relationship model of skin permeation of transdermal drug delivery using genetic algorithm combined partial least squares and artificial neural network methods

Investigator : Mrs. Suchada Piriyaprasarth (Wanchana)

Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University

E-mail Address : suchada@email.pharm.su.ac.th

Project Period : July 1, 2004 – June 30, 2006

176705

This study was carried out to develop a quantitative structure property relationship (QSPR) model on permeation of various skin models. Human, rat and shed snake skin permeations of 14 structurally diverse drugs was collected from literature. The topological descriptors were automatically calculated by Molconn-Z software for each compound on the basis of their structures. A total of 220 connectivity, shape and atom-type E-state indices were calculated from the 2D-geometry. Genetic algorithm (GA) was used for selection of significant descriptors of each group and feed-forward back-propagation artificial neural networks (ANN) were used for QSPR modeling. It was found that ANN could be used for human, rat and shed snake skin permeation modeling. Molecular descriptor group obtained from rat skin permeation data using GA could be able to predict the permeation across rat and human skin while those obtained from human skin permeation data could be able to predict the permeation across all skin types. Leave-one-out" cross-validation revealed that the root mean square (RMS) errors were in the range of 0.111-0.782. The predictive ability of these models was validated by a set of 3 compounds that were not included in the training set. The predicted and experimental inhibitory activities were well correlated. The proposed model, where Molconn-Z descriptors were used as molecular descriptors, was able to predict the skin permeability of unknown compounds. However, molecular descriptor group obtained from shed snake skin permeation data could not be able to predict the permeation. This might be due to the species difference. Moreover, the ANN model could predict the skin permeation of the developed methimazole transdermal delivery with a reasonable degree of accuracy.

Keywords: QSPR, Artificial Neural Network, Permeation, Genetic algorithm