

文章编号：(2006)05-0218-07

BP神经网络在药物制剂处方优化中的应用

金杰, 赵喆, 郝燕

(沈阳药科大学 制药工程学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要：目的 论述 BP 神经网络在药物制剂处方优化中应该注意的问题。方法 采用基于 BP 人工神经网络对处方进行优化。结果 通过实例提出了进行处方优化设计的一般方法、步骤及原则。

结论 对正确地使用 BP 网络, 建立具有实际意义的神经网络处方优化模型提供指导和参考。

关键词：药剂学；BP 神经网络；处方优化

中图分类号：R94

文献标识码：A

处方设计与优化是药物制剂中一个十分重要的工作。传统的优化方法主要有正交设计法、均匀设计法、单纯形优化法、拉式优化法等^[1]。这些方法各有优点, 但因处方设计与很多因素有关, 上述方法存在计算量大、耗费时间长、不易掌握, 且难以解决制剂处方与制剂理化性质之间的非线性问题和多目标同时优化等问题。尽管利用 BP 神经网络 (back-propagation network, BP network) 优化制剂处方的相关研究已有报道, 但有关如何建立合理的神经网络模型的研究甚少。本文提出了在药物制剂处方优化设计中建立合理 BP 神经网络模型的一般原理、步骤及需要注意的问题, 旨在提高 BP 网络模型的应用水平, 更好地为药物研究提供参考。

1 BP神经网络概述

人工神经网络是由若干个独立的信息处理单元 (亦称为神经元) 广泛互连而成的计算机仿生模型^[2]。BP 神经网络是目前应用最广泛的多层前向神经网络, 一般由输入层 (input layer)、隐含层 (hidden layer) 和输出层 (output layer) 组成, 其结构如图 1 所示^[3]。

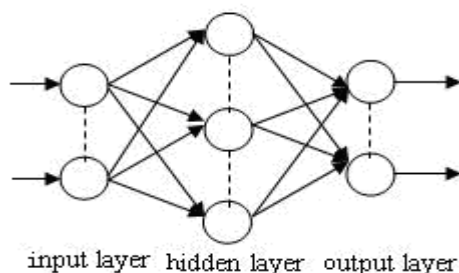


Fig.1 BP network structure

每个基本的 BP 神经元, 通常具有 n 个输入 (X_1, X_2, \dots, X_n), 每个输入通过一个适当的权值 $W(W_1, W_2, \dots, W_n)$ 和阈值 b 与下一层连接, 其模型见图 2 所示。

收稿日期：2006-02-23

作者简介：金杰(1955-), 女 (汉族), 辽宁沈阳人, 副教授, 主要从事计算机在药学中的应用研究, Tel. (024)23986452, E-mail Jinjie551213@126.com.

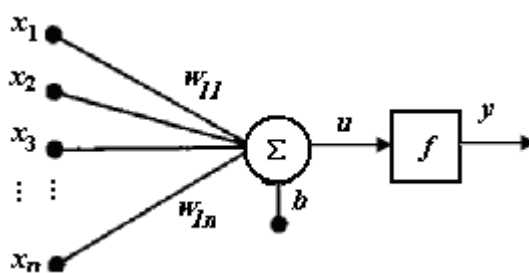


Fig.2 BP network unit

网络的输出函数式为：

$$y = f\left(\sum_{i=1}^n w_{i1}x_i + b\right) \tag{1}$$

式中， f 为传递函数，一般是可微分的单调递增函数，图像如图3所示。

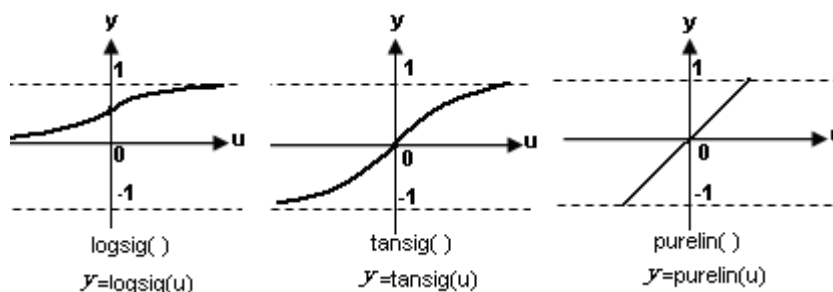


Fig.3 BP network transition function

BP神经网络的学习算法是误差反向传播算法，其学习过程由正向传播和反向传播两个过程组成。在正向传播过程中，输入信息由输入层经过隐含层传向输出层，如果输出层不能得到期望的输出，则转入反向传播，将误差信号沿原来的连接通路返回，修改各层节点间的连接权值，如此反复调整网络参数，使误差函数达到极小或满足精度要求为止。当训练结束时，可将学习得到的规则表达在网络的权值中。利用这组权值，根据未知样本的输入参数，网络可进行仿真预测，输出结果。

BP算法在网络规模较大时计算量很大，收敛较慢，而且存在局部最小的问题，为防止这一问题，在具体操作时采用加入动量项的改进BP算法：

$$\Delta W_{ij}(t+1) = -\epsilon d_j V_j^{k-1} + \alpha \Delta W_{ij}(t) \tag{2}$$

式中 ϵ 称为学习速率， α 称为动量因子，其作用是后一次的权值更新时适当考虑上一次的权值更新，用以改善收敛特性。

2 处方优化的步骤及应注意的问题

2.1 样本数据的收集和分组

利用BP神经网络优化处方的首要条件是要有足够多、典型性好和精度高的样本^[4]。为防止所建立的网络模型发生“过拟合”现象，使其具有良好的泛化能力，须将收集到的数据随机分成训练样本、验证样本和测试样本3部分，数据分组时应尽可能考虑样本模式间的平衡。

2.2 网络输入/输出变量的确定及其数据的预处理

BP神经网络的输入变量即为待分析系统要考察的因素(对应处方要考察的各组分量或称自变量),当输入变量较多时,可通过主成分分析法压缩输入变量。输出变量即为系统待分析的目标函数(对应处方的优化目标或称因变量),可以是一个,也可以是多个。由于BP神经网络一般采用Sigmoid传递函数,为提高训练速度和灵敏性以及有效地避开Sigmoid函数的饱和区,通常要对输入数据进行预处理,将输入数据的值变换在0~1之间。预处理的方法很多,最简单的方法是利用Matlab神经网络工具箱提供的函数来处理^[5]。

2.3 神经网络拓扑结构的确定

2.3.1 隐层数的确定

增加隐层数可以降低网络误差,提高精度,但同时又会使网络复杂化,增加网络的训练时间和出现“过拟合”的倾向。目前使用较多的是采用含有一个隐层的三层网络结构,既容易实现,训练效果又好。

2.3.2 隐层节点数的确定

在BP神经网络中,隐层节点数的选择非常重要,它不仅对建立的神经网络模型的性能影响很大,而且是训练时出现“过拟合”的直接原因。为尽可能避免训练时出现“过拟合”现象,保证一定的网络性能和泛化能力,确定隐层节点数的基本原则是:在满足精度要求的前提下,取尽可能少的隐层节点数。通过对网络进行训练,在综合考虑网络结构复杂程度和误差大小的情况下用节点删除法和扩张法确定最佳隐层节点数。

2.4 理想的BP神经网络模型的确定

由于BP算法存在多个局部极小点,必须通过多次修改网络初始连接权值来求得相应的极小点,即通过比较这些极小点的网络误差的大小,确定全局极小点,从而得到该网络结构的最佳网络连接权值^[6]。因此,理想的网络模型应是同时考虑网络结构复杂程度和误差大小的综合结果。

3 处方优化应用实例

用BP神经网络模型进行处方优化设计时,一般应遵循下列过程:首先分析需要求解问题的性质,确定信息表达方式,将求解问题及其相应领域的知识转化为神经网络模型可以接受并处理的某种数据形式,将数据样本分为训练样本和测试样本;其次,依据问题特点,确定神经网络模型的结构、输入输出神经元(节点)的数目、隐含层及节点的个数等;再次,选择合理的学习算法,确定合适的训练步数,指定适当的训练目标误差,以获得较好的网络性能;最后对网络进行仿真优化和预测。下面是利用BP神经网络模型优化某辅料配方的应用实例。

步骤1:确定处方设计需要考察的因素及目标函数。本处方要考察的辅料配比有3个,用 x_1 、 x_2 、 x_3 表示,目标函数包括崩解时间与抗张强度2个,对应 y_1 和 y_2 ,优化的目的是通过辅料之间的不同配比,得到理想的抗张强度和崩解时间。处方设计及实验结果见表1。

Table 1 Arrangement and results of the uniform design

No.	Level of factors			Results	
	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2
1	0.10	1:12	1:35	10.71	92.23
2	0.15	1:8	1:20	12.93	91.16
3	0.20	1:4	1:40	12.46	90.13
4	0.25	0.0	1:25	4.95	96.14
5	0.30	1:10	1:45	3.22	95.63
6	0.35	1:6	1:30	3.97	95.71

步骤 2：确定 BP 神经网络结构，采用 3 层 BP 网络模型，输入向量 x_1 、 x_2 、 x_3 分别对应辅料配比 3 个考察因素，输出向量 y_1 、 y_2 分别对应抗张强度与崩解时间 2 个目标函数，其网络模型结构如图 4 所示。

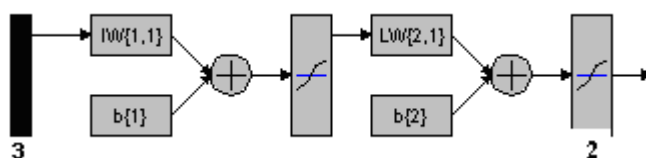


Fig. 4 BP network model

步骤 3：用 Matlab 神经网络工具箱构建 BP 神经网络，通过程序设计来实现。程序代码如下：

% 定义输入向量 x 和输出向量 y 的训练样本

```
x1=[0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35]
```

```
x2=[1:12 1:8 1:4 0 1:10 1:6]
```

```
x3=[1:35 1:20 1:40 1:25 1:30]
```

```
y1=[10.71 12.93 12.46 4.95 3.22 3.97]
```

```
y2=[92.2 91.0 90.1 96.1 95.6 95.7]
```

% 用 newff() 函数构建 BP 神经网络

```
net=newff(minmax(X),[8,2],{'tansig','purelin'},'trainlm');
```

% 要构建的网络名称用 net 表示，newff() 是 BP 神经网络构建函数，用 minmax() 函数自动搜索输入向量中每个要考察因素的范围，[8,2] 代表隐含层节点数为 8 及网络输出节点数为 2，tansig(S 型) 和 purelin(线性) 代表隐含层和输出层的传递函数，trainlm 代表 BP 网络学习算法。

% 定义网络训练次数及误差要求：

```
net.trainparam.epochs=3000;
```

```
net.trainparam.goal=0.00001;
```

% 用 train() 函数训练网络，当网络达到误差要求训练结束时，用 sim() 函数进行仿真预测：

```
[net,tr]=train(net, x, y);
```

```
y=sim(net,x)。
```

步骤4：运行程序，当网络训练次数为99时，网络误差达到 1×10^{-4} ，网络训练误差曲线如图5所示。结果表明，所建立的BP神经网络模型具有较好的收敛性，用训练好的网络进行仿真预测，结果见表2~表4。

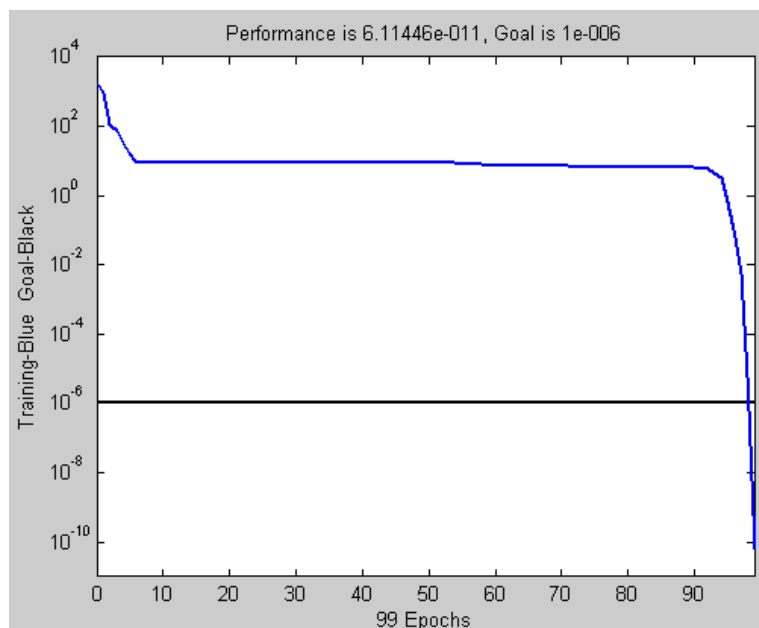


Fig. 5 Error curve

Table 2 The result of y_1 and y_2 variation with x_1

No.	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2
1	0.10	1 : 12	1 : 20	13.07	91.03
2	0.20	1 : 12	1 : 20	10.52	93.87
3	0.30	1 : 12	1 : 20	6.68	95.71
4	0.40	1 : 12	1 : 20	3.92	96.36
5	0.50	1 : 12	1 : 20	2.79	96.58
6	0.60	1 : 12	1 : 20	2.43	96.67

Table 3 The result of y_1 and y_2 variation with x_2

No.	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2
1	0.35	1 : 12	1 : 20	4.09	96.41
2	0.35	1 : 10	1 : 20	5.03	96.12
3	0.35	1 : 8	1 : 20	5.30	96.02
4	0.35	1 : 6	1 : 20	5.78	95.83
5	0.35	1 : 4	1 : 20	10.02	95.82
6	0.35	0.00	1 : 20	12.07	91.34

Table 4 The result of y_1 and y_2 variation with x_3

No.	x_1	x_2	x_3	y_1	y_2
1	0.35	0.00	1 : 45	2.565	96.330
2	0.35	0.00	1 : 40	2.622	96.380
3	0.35	0.00	1 : 35	2.714	96.425
4	0.35	0.00	1 : 30	2.876	96.459
5	0.35	0.00	1 : 25	3.218	96.466
6	0.35	0.00	1 : 20	4.087	96.407

由表 2 可知,在 x_2 、 x_3 比值都很小时,可以同时得到小的 y_1 和高的 y_2 ,当 x_1 增大时, y_1 减小, y_2 增大;由表 3 可知,在 x_1 、 x_3 不变时, x_2 比值增大, y_1 值增大, y_2 值减小,这不符合实验目的要求,所以,应选择适当减小 x_2 值使其越小越好,因此,选择 $x_2=0$,能得到较高的 y_2 值和小的 y_1 值;由表 4 可知,当 x_3 比值增大时, y_2 值先逐渐增大后减小, y_1 值单调增大,当 x_3 值在 1:35 ~ 1:30 之间变化时, y_2 值呈递增趋势。

用训练好的网络进行仿真实验,预测的最佳处方是:当 $x_1=0.35, x_2=0, x_3=1:33$ 时, $y_1=2.719$, $y_2=96.485$ 。

目前,BP 神经网络技术正在被广泛用于药物处方优化及药学研究的各个领域,其特点是实现多目标同时优化而且不需太多正式的统计学训练就可以发现变量间的非线性关系及相互作用,较好地解决处方设计过程中多目标同时优化及各考察因素与目标函数之间的高度非线性等问题。

参考文献:

- [1] 毕殿洲.药剂学 [M].第 4 版.北京:人民卫生出版社,1999:29-34.
- [2] Najjar YM, Basheer IA, Hajmeer MN.Computational neural networks for predictive microbiology:methodology[J].Int Food Microbio, 1997, 34(1):27-49.
- [3] 董长虹.Matlab 神经网络与应用[M].北京:国防工业出版社,2005:64-68.
- [4] 阎平凡,张长水.人工神经网络与模拟进化计算[M].北京:清华大学出版社,2001:115-168.
- [5] 李涛,贺勇军,刘志剑.Matlab 工具箱应用指南[M].北京:电子工业出版社,2000:202-206.
- [6] 楼顺天.基于 Matlab 的系统分析与设计——神经网络[M].西安:西安电子科技大学出版社,1998:114-118.

Some problems about the application of BP network to pharmaceutical prescription optimization

JIN Jie, ZHAO Zhe, HAO Yan

(School of Pharmaceutical Engineering, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To discuss some problems about the application of BP network to the optimization of

pharmaceutical prescription. **Method** The problems concerned included some basic conceptions of BP network, the collection and sorting of sample data, the definition of the I/O variable and the pretreatment of the sample data, the principle of choosing the number of the hidden layer and note, the evaluation of the neural network training and the generalization capability of the modular, the effect of the weight of network initialized connecting and so on. **Results** A general method and procedures of the prescription optimization was proposed with an example. **Conclusions** A general guidance on how to establish an optimal neural network modular for prescription optimization using BP network was provided.

Key words: pharmaceutics ;BP network ; prescription optimization

(本篇责任编辑 : 秦 昕)