

Štúdium lokálnych anestetík

Časť 191: Využitie umelých neurónových sietí pri štúdiu korelácií medzi vypočítanými a nameranými hodnotami retenčných faktorov k v rôznych separačných systémoch v skupine bázičných esterov alkoxy-substituovanej kyseliny fenyلكarbámovej*

ĎURČEKOVÁ T.¹, BORONOVÁ K.¹, LEHOTAY J.², MOCÁK J.¹, ČIŽMÁRIK J.³, DENDERZ N.²

¹Univerzita sv. Cyrila a Metoda v Trnave, Fakulta prírodných vied, Katedra chémie

²Slovenská technická univerzita v Bratislave, Fakulta chemickej a potravinárskej technológie, Ústav analytickej chémie

³Univerzita Komenského v Bratislave, Farmaceutická fakulta, Katedra farmaceutickej chémie

Došlo 2. srpna 2010 / Prijato 10. září 2010

SÚHRN

Štúdium lokálnych anestetík

Časť 191: Využitie umelých neurónových sietí pri štúdiu korelácií medzi vypočítanými a nameranými hodnotami retenčných faktorov k v rôznych separačných systémoch v skupine bázičných esterov alkoxy-substituovanej kyseliny fenyلكarbámovej

V skupine bázičných esterov alkoxy-substituovanej kyseliny fenyلكarbámovej sa využili umelé neurónové siete (ANN – artificial neural network) na predikciu HPLC retenčného faktora k . Veľmi dobré výsledky predikcie sa získali pre tri vyšetované systémy: fenylová kolóna, mobilná fáza acetonitril/voda (retenčný faktor $kPhAc$), fenylová kolóna, mobilná fáza metanol/voda (retenčný faktor $kPhMe$) a C18 kolóna, mobilná fáza acetonitril/voda (retenčný faktor $kC18Ac$), ktoré sú vyjadrené závislosťami predikovaného retenčného faktora voči experimentálne nameranému. Úseky, ako aj smernice týchto zistených závislostí sa blížila k 0, resp. k 1. Výsledky pre systém C18 kolóna, mobilná fáza metanol/voda (retenčný faktor $kC18Me$) na predpoveď k neboli veľmi vhodné.

Kľúčové slová: lokálne anestetiká – predikcia HPLC retenčného faktora – umelé neurónové siete

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 205–209

SUMMARY

Studies of local anaesthetics

Part 191 – Utilization of artificial neural networks in the study of correlations between the calculated and measured values of retention factors k in various separation systems in the group of basic esters of alkoxy-substituted phenylcarbamic acid

Artificial neural networks (ANN) were utilized to predict the HPLC retention factor k of a group of basic esters of alkoxyphenyl-substituted phenylcarbamic acid. Very good results were obtained in the prediction of three investigated systems: phenyl column, acetonitrile/water mobile phase (retention factor $kPhAc$), phenyl column, methanol/water mobile phase (retention factor $kPhMe$), and C18 column,

*Časť 190: Farm. Obzor 2009; 78, 129–133.

Adresa pre korešpondenciu:

prof. Ing. Ján Mocák, DrSc.

Katedra chémie, Fakulta prírodných vied, Univerzita sv. Cyrila a Metoda

Nám. J. Herdu 2, 917 01 Trnava, Slovenská republika

e-mail: jan.mocak@ucm.sk

acetonitrile/water mobile phase (retention factor k_{C18Ac}), which are expressed by the dependences of the retention factor predicted vs. the retention factor experimentally measured. The intercepts and the slopes of the obtained dependences were close to 0 and 1, respectively. The results for the system C18 column, methanol/water mobile phase were not sufficiently suitable for the k prediction.

Key words: local anaesthetics – prediction of HPLC retention factor – artificial neural networks

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 205–209

Má

Úvod

Termín umelé neurónové siete (ANN – artificial neural network) je daný historickým vývojom, keď vznik prvých umelých neurónových sietí bol inšpirovaný biologickými systémami. Existujú viaceré definície neurónovej siete. Jedna z nich, najvhodnejšia, je, že neurónová sieť je výpočtový model, zostavený na základe abstrakcie vlastností biologických nervových systémov. Základnou vlastnosťou umelých neurónových sietí je schopnosť abstrakcie, z ktorej vyplýva, že pravidlá určujúce vzťahy medzi vstupnými a výstupnými hodnotami prezentované vo vhodnej forme sú všeobecne aplikovateľné pre ktorýkoľvek skúmaný problém s príslušnými vstupnými hodnotami. Preto sa ANN využívajú vo výskume i v regulačnej technike v priemyslových aplikáciách.

Hlavným znakom neurónovej siete je jej štruktúra, t.j. vrstvy neurónov prepojených spojmi, po ktorých sa šíria

signály. Jednou z najvýznamnejších vlastností neurónových sietí je, že dokážu univerzálne aproximovať funkcie¹⁾, aj také, ktoré sú nelineárne a zložené.

Úlohou neurónových sietí je schopnosť spracovávať úlohy a adaptovať sa na zmenu vstupných hodnôt. Využitie ANN vychádza z ich základných vlastností: učia sa z predchádzajúcej skúsenosti metódou spätného šírenia chýb, sú schopné klasifikovať nelineárne separovateľné problémy a v spojitých oblastiach hodnôt premenných sú univerzálnymi aproximátormi funkcií. Táto ich schopnosť sa v chemickej praxi využíva napr. na dizajnovanie štruktúry zlúčenín, cielené na ich potenciálne použitie ako liečiv²⁾. Detailnejší opis fungovania neurónovej siete s rovnakými základnými vlastnosťami je uvedený v teoretickej časti našej práce³⁾.

V skupine bázičných esterov kyseliny fenylylkarbámovej metóda umelých neurónových sietí bola dosiaľ aplikovaná v prácach⁴⁻⁷⁾, kde sa zistilo, že má potenciálne

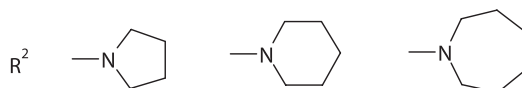
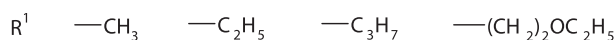
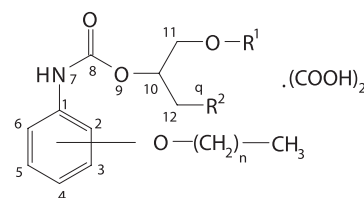
Tab. 1. Základné charakteristiky študovaných látok

| Č. z. | R^1 | R^2 | R | n | P | Č. z. | R^1 | R^2 | R | n | P | Č. z. | R^1 | R^2 | R | n | P |
|-------|-----------------|--------|-----|-----|-----|-------|-----------------|--------|-----|-----|-----|-------|-------|--------|-----|-----|-----|
| 1 | CH3 | NC5H10 | PP | 2 | o | 21 | C3H7 | NC4H8 | P | 5 | o | 41 | C2H5 | NC4H8 | P | 4 | m |
| 2 | CH3 | NC4H8 | P | 2 | o | 22 | C3H7 | NC5H10 | PP | 5 | o | 42 | C2H5 | NC5H10 | PP | 4 | m |
| 3 | CH3 | NC5H10 | PP | 3 | o | 23 | C3H7 | NC6H12 | A | 5 | o | 43 | C3H7 | NC4H8 | P | 4 | m |
| 4 | CH3 | NC4H8 | P | 3 | o | 24 | (CH2) 2OC2H5 | NC5H10 | PP | 5 | o | 44 | C3H7 | NC5H10 | PP | 4 | m |
| 5 | C2H5 | NC5H10 | PP | 3 | o | 25 | CH3 | NC4H8 | P | 6 | o | 45 | C3H7 | NC6H12 | A | 4 | m |
| 6 | C3H7 | NC4H8 | P | 3 | o | 26 | C2H5 | NC4H8 | P | 6 | o | 46 | CH3 | NC4H8 | P | 5 | m |
| 7 | C3H7 | NC5H10 | PP | 3 | o | 27 | C2H5 | NC5H10 | PP | 6 | o | 47 | CH3 | NC5H10 | PP | 5 | m |
| 8 | C3H7 | NC6H12 | A | 3 | o | 28 | C2H5 | NC6H12 | A | 6 | o | 48 | C2H5 | NC4H8 | P | 5 | m |
| 9 | (CH2) 2OC2H5 | NC5H10 | PP | 3 | o | 29 | C3H7 | NC5H10 | PP | 6 | o | 49 | C2H5 | NC5H10 | PP | 5 | m |
| 10 | CH3 | NC5H10 | PP | 4 | o | 30 | (CH2) 2OC2H5 | NC5H10 | PP | 6 | o | 50 | C3H7 | NC4H8 | P | 5 | m |
| 11 | CH3 | NC4H8 | P | 4 | o | 31 | CH3 | NC5H10 | PP | 2 | m | 51 | C3H7 | NC5H10 | PP | 5 | m |
| 12 | C2H5 | NC4H8 | P | 4 | o | 32 | CH3 | NC5H10 | PP | 3 | m | 52 | C3H7 | NC6H12 | A | 5 | m |
| 13 | C2H5 | NC5H10 | PP | 4 | o | 33 | C2H5 | NC4H8 | P | 3 | m | 53 | CH3 | NC5H10 | PP | 6 | m |
| 14 | C2H5 | NC6H12 | A | 4 | o | 34 | C2H5 | NC5H10 | PP | 3 | m | 54 | CH3 | NC6H12 | A | 6 | m |
| 15 | C3H7 | NC4H8 | P | 4 | o | 35 | C3H7 | NC4H8 | P | 3 | m | 55 | C2H5 | NC4H8 | P | 6 | m |
| 16 | C3H7 | NC5H10 | PP | 4 | o | 36 | C3H7 | NC5H10 | PP | 3 | m | 56 | C2H5 | NC5H10 | PP | 6 | m |
| 17 | CH3 | NC5H10 | PP | 5 | o | 37 | C3H7 | NC6H12 | A | 3 | m | 57 | C3H7 | NC4H8 | P | 6 | m |
| 18 | C2H5 | NC4H8 | P | 5 | o | 38 | (CH2) 2OC2H5 | NC5H10 | PP | 3 | m | 58 | C3H7 | NC5H10 | PP | 6 | m |
| 19 | C2H5 | NC5H10 | PP | 5 | o | 39 | CH3 | NC5H10 | PP | 4 | m | 59 | C3H7 | NC6H12 | A | 6 | m |
| 20 | C2H5 | NC6H12 | A | 5 | o | 40 | CH3 | NC4H8 | P | 4 | m | | | | | | |

P – poloha naviazaného alkoxyrefazca: o – orto, m – meta; R – druh heterocyklického kruhu v polohe R^2 : PP – piperidín, P – pyrrolidín, A – azepán
Č. z. označuje číslo zlúčeniny.

velký význam v predikcii povrchovej a infiltračnej lokálnej anestézie.

Cieľom tejto práce je overiť a aplikovať tieto doterajšie poznatky v skupine ďalších, inak substituovaných bázičných esterov kyseliny fenylylkarbámovej a predikovať im prislúchajúce hodnoty retenčných faktorov k , ktoré sú dôležitým ukazovateľom lipofily lokálnych anestetík.



Obr. 1. Štruktúra študovaných derivátov alkoxyfenylkarbámových kyselín, $n = 2 - 6$ (dĺžka postranného reťazca)

POKUSNÁ ČASŤ

V práci sa študovala séria zlúčenín patriacich do skupiny bázičných esterov alkoxyfenylkarbámovej kyseliny, ktoré boli pripravené podľa prác^{8,9)}. Chemická štruktúra skúmaných esterov alkoxyfenylkarbámových kyselín je znázornená na obrázku 1.

Na meranie hodnoty retenčného faktora HPLC metódou sa použila kolóna Separon® SGX C18 a Separon® SGX Phenyl; v oboch prípadoch bola veľkosť častíc 5 μ m, dĺžka 15 cm, priemer 0,32 cm. Na meranie sa použili dve mobilné fázy, prvá obsahovala 50 % metanolu vo vode a druhá 60 % acetonitrilu vo vode, rýchlosť prietoku bola 1,0 ml/min, použitý diódový detektor meral v rozmedzí 210–290 nm. Návažok študovaných látok bol 1 mg/1 ml, dávkoval sa objem 20 μ l. Retenčné faktory k boli získané pomocou nameraného retenčného času t_r

a mŕtveho času t_0 podľa všeobecne používaného vzťahu $k = (t_r - t_0)/t_0$.

Na modelovanie najlepšej neurónovej siete sa použil softvér Statistica 7.0¹⁰⁾. Ako vstupné premenné v neurónových sieťach sa použili tieto kontinuálne premenné: molová hmotnosť M , koeficienty lipofily $\log P$ v 9 rozličných formách (*ALOGPs*, *ACLogP*, *miLogP*, *ALOGP*, *MLOGP*, *KOWWIN*, *XLOGP2*, *XLOGP3*, *AvlogP*), koeficienty rozpustnosti $\log S$ v 3 rozličných formách (*ALOGpS*, *ACLogS*, *AvlogS*), na ktorých výpočet sa použil softvér *ALOGPS*, ver. 2.1¹¹⁾. Ďalej sa použilo 10 che-

Tab. 2. Namerané a predikované hodnoty retenčných faktorov $kPhAc$, $kC18Ac$, $kPhMe$ pre zlúčeniny v testovacom súbore

| $kPhAc$ | | | | $kC18Ac$ | | | | $kPhMe$ | | | |
|-------------------------|----------|-------------|-----------------|-------------------------|----------|-------------|-----------------|-------------------------|----------|-------------|-----------------|
| Č. z. | namerané | predikované | relat. chyba, % | Č. z. | namerané | predikované | relat. chyba, % | Č. z. | namerané | predikované | relat. chyba, % |
| 2 | 1.28 | 1.12 | -12.31 | 3 | 1.50 | 1.60 | 6.67 | 2 | 1.76 | 1.63 | -7.30 |
| 9 | 0.95 | 0.88 | -7.21 | 9 | 1.69 | 1.55 | -8.43 | 4 | 1.93 | 2.02 | 4.65 |
| 52 | 1.56 | 1.52 | -2.60 | 15 | 2.92 | 3.29 | 12.58 | 10 | 2.13 | 2.05 | -3.67 |
| 30 | 1.45 | 1.42 | -1.71 | 17 | 2.77 | 2.95 | 6.72 | 11 | 2.27 | 2.29 | 1.10 |
| 33 | 1.32 | 1.29 | -1.63 | 23 | 6.61 | 6.42 | -2.87 | 13 | 2.22 | 2.22 | 0.11 |
| 48 | 1.66 | 1.64 | -1.38 | 27 | 4.52 | 4.72 | 4.40 | 15 | 2.59 | 2.47 | -4.77 |
| 26 | 1.98 | 1.96 | -1.12 | 29 | 5.97 | 6.30 | 5.40 | 20 | 3.82 | 3.84 | 0.66 |
| 13 | 1.13 | 1.12 | -0.24 | 35 | 1.70 | 1.63 | -4.54 | 24 | 2.87 | 2.64 | -7.98 |
| 16 | 1.18 | 1.20 | 1.73 | 40 | 1.69 | 1.60 | -5.25 | 28 | 4.79 | 4.67 | -2.53 |
| 50 | 1.52 | 1.55 | 2.04 | 47 | 2.07 | 2.04 | -1.77 | 32 | 1.54 | 1.62 | 5.04 |
| 44 | 0.95 | 0.98 | 2.93 | 48 | 2.38 | 2.20 | -7.79 | 38 | 1.81 | 1.75 | -3.53 |
| 18 | 1.64 | 1.70 | 3.84 | 49 | 2.25 | 2.01 | -10.72 | 41 | 2.28 | 2.32 | 1.46 |
| 35 | 1.15 | 1.21 | 4.48 | 50 | 2.83 | 2.91 | 2.80 | 48 | 2.75 | 2.81 | 2.07 |
| 32 | 0.87 | 0.91 | 5.18 | 58 | 3.68 | 3.59 | -2.42 | 51 | 2.63 | 2.63 | -0.09 |
| medián relatívnej chyby | | | -0.68 | medián relatívnej chyby | | | -2.09 | medián relatívnej chyby | | | 0.01 |
| min. relatívna chyba | | | -12.31 | min. relatívna chyba | | | -10.72 | min. relatívna chyba | | | -7.98 |
| max. relatívna chyba | | | 5.18 | max. relatívna chyba | | | 12.58 | max. relatívna chyba | | | 5.04 |

Označenie retenčných faktorov $kPhAc$, $kC18Ac$ a $kPhMe$ vyjadruje podmienky chromatografickej separácie: $PhAc$ – fenylová kolóna, mobilná fáza acetonitril – voda, $kC18Ac$ – C18 kolóna, mobilná fáza acetonitril – voda, $PhMe$ – fenylová kolóna, mobilná fáza metanol – voda. Č. z. označuje číslo zlúčeniny, ktoré korešponduje s údajmi v tabuľke 1.

mických posunov v ^{13}C NMR (uhlíkov $C1$ až $C6$, $C8$, $C10$, $C12$ a ich priemer $Call$) a napokon 10 premenných ^1H NMR (vodíkov $H4$ až $H6$, kvartérny qH , $H10$, po dve dvojice $H11a$ a $H11b$, $H12a$ a $H12b$ a priemer všetkých $Hall$); všetky boli simulované softvérom ACDLabs, ver. 7.0¹²⁾. Z nich sa podľa korelačnej analýzy vybrali iba tie, ktoré významne korelovali s príslušným retenčným faktorom (keďže veľký počet premenných nepriaznivo ovplyvňuje výpočet neurónovej siete). Ako vstupné kategorické premenné sa použili: n (dĺžka postranného reťazca), Rt_{ypen} (typ substituenta R^2 , 1 – A, 2 – P, 3 – PP, v tabuľke 1), Pno (poloha alkoxy-skupiny, 1-orto, 2-meta). Cieľovými premennými (na výstupe ANN) boli retenčné faktory $kPhAc$, $kPhMe$, $kC18Ac$ a $kC18Me$.

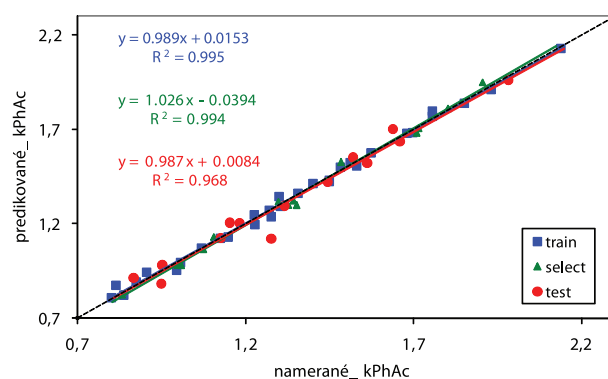
Pri optimalizácii architektúry neurónových sietí sa použil trojvrstvový perceptrón zložený z (a) 13 vstupných, 2 skrytých a 1 výstupného neurónu pri predikcii $kPhAc$, (b) 16 vstupných, 3 skrytých a 1 výstupného neurónu pri predikcii $kPhMe$, (c) 19 vstupných, 2 skrytých a 1 výstupného neurónu pri predikcii $kC18Ac$. Predikcia retenčného faktora sa uskutočnila pre zlúčeniny náhodne rozdelené do tréningového (*train*), výberového (*selection*) a testovacieho (*test*) súboru. Rozdelenie zlúčenín do uvedených troch súborov bolo vykonané automaticky pomocou generátora náhodných čísel. Uskutočnilo sa bez vplyvu autorov v module softvéru Statistica, ktorý vykonáva výpočty umelých neurónových sietí. Najdôležitejšie výsledky neurónových sietí predstavujú predikcie retenčného faktora zlúčenín testovacieho súboru. Zlúčeniny zaradené do testovacieho súboru sú uvedené v tabuľke 2.

VÝSLEDKY A DISKUSIA

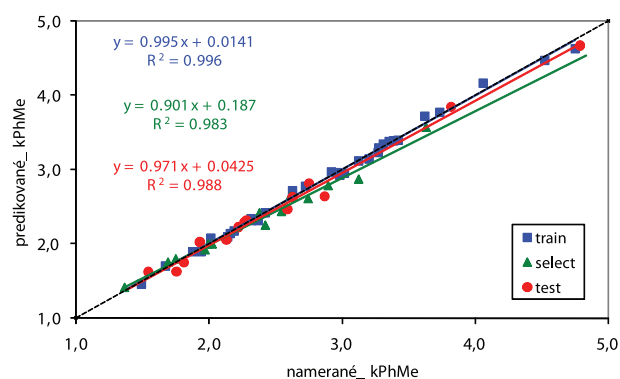
V doterajších prácach, ktoré boli venované vzťahom štruktúra – aktivita v skupine lokálne anestetických účinných bázičných karbamátov, boli zistené súvislosti medzi lipo/hydrofilnou vyváženosťou molekuly a účinnosťou, niektorými elektrónovými deskriptormi a anestetickou účinnosťou, ako aj inými fyzikálnochemickými vlastnosťami a anestetickou účinnosťou. Z týchto štúdií vyplynula nutnosť pripravovať látky s vysokou lipofilitou a s alkoxy-substituentom umiestneným na benzénovom jadre. Predpoklady vysokej lokálnej anestetickéj účinnosti uvedených látok sa potvrdili v práci¹³⁾.

Pre štúdium derivátov kyseliny fenylnkarbamovej z hľadiska potenciálneho farmaceutického využitia má zásadný význam povrchová anestetická aktivita A i infiltračná anestetická aktivita B , čo bolo publikované v prácach^{8,9)}. Základné parametre študovaných látok sa uvádzajú v tabuľke 1. Ako cieľové premenné sa použili retenčné faktory opísané vyššie.

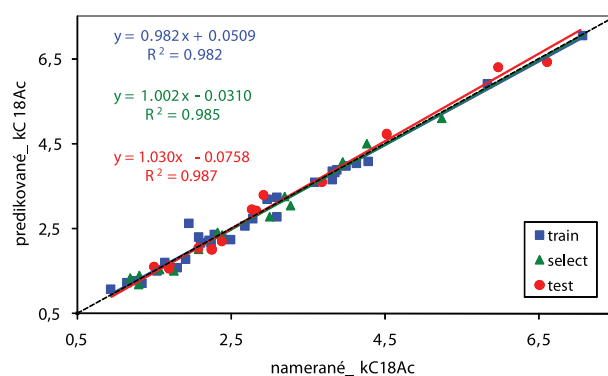
Metóda HPLC sa použila predovšetkým na modelovanie podmienok penetrácie uvedených látok k aktívnemu centru. Z tohto hľadiska sa využili dve stacionárne chemicky viazané fázy – $C18$ kolóna, kde sa predovšetkým uplatňujú nepolárne interakcie, a fenylová kolóna, kde prevažujú interakcie cez π - π komplexy. Mobilné fázy sa



Obr. 2. Priamka regresie pre $kPhAc$. Softvér STATISTICA 7, počet vstupných premenných: 13, počet skrytých neurónov: 2, počet výstupných neurónov: 1



Obr. 3. Priamka regresie pre $kPhMe$. Softvér STATISTICA 7, počet vstupných premenných: 16, počet skrytých neurónov: 3, počet výstupných neurónov: 1



Obr. 4. Priamka regresie pre $kC18Ac$. Softvér STATISTICA 7, počet vstupných premenných: 19, počet skrytých neurónov: 2, počet výstupných neurónov: 1

zvolili tak, že v prípade metanolu ide o donor H^+ iónov a acetonitril je akceptorom H^+ . Takýmto modelovaním sa mohli preskúmať vplyvy, ktoré majú podstatný vplyv na penetráciu.

Výsledky sú znázornené formou grafu predikovaných hodnôt voči experimentálne zisteným hodnotám (obr. 2, 3 a 4). Úsek a smernica získaných regresných rovníc sa významne nelíšili od 0 a 1, čo sú očakávané ideálne

hodnoty. Vykonané *t*-testy, ktoré pre každú regresiu osobitne zisťovali významnosť hodnoty úseku aj smernice, príslušnú vypočítanú *t*-hodnotu porovnávali s kritickou hodnotou testu (pre 95 % pravdepodobnosť). Vo všetkých prípadoch bola potvrdená štatistická významnosť oboch regresných parametrov.

Z analýzy chýb (porovnania predikovaných a experimentálnych retenčných faktorov) vyplýva, že (a) pre systém fenylová kolóna, mobilná fáza acetonitril/voda bola priemerná absolútna chyba 3,46 %, minimálna chyba -12,3 % a maximálna chyba je +5,18 %, (b) pre systém fenylová kolóna, mobilná fáza metanol/voda bola priemerná absolútna chyba 3,21 %, minimálna chyba -7,98 % a maximálna chyba +5,04 % a (c) pre systém C18 kolóna, mobilná fáza acetonitril/voda bola priemerná absolútna chyba 5,88 %, minimálna chyba -10,7 % a maximálna chyba +12,6 %. Tieto údaje sa získali z tabuľky 2, ktorá demonštruje konkrétne namerané a predikované hodnoty retenčných faktorov pre tri rozličné kombinácie stacionárnej a mobilnej fázy v HPLC derivátov kyseliny fenylkarbámovej. Uvedené údaje svedčia o veľmi dobrej predikčnej schopnosti použitej metódy.

Podľa citlivostnej analýzy (*sensitivity analysis*), ktorá sa uskutočnila po výpočte neurónovej siete, sa zistilo poradie významnosti vstupných premenných (a) pre systém fenylová kolóna, mobilná fáza acetonitril/voda: *n*, *R*typen, *AClogS*, *M*, *P*no, *C4*, *H5*, *XLOGP2*, *C3*, *Call*, *H11a*, *C6* a *C10*, (b) pre systém fenylová kolóna, mobilná fáza metanol/voda: *n*, *R*typen, *ALOGPs*, *ALOGpS*, *C12*, *H12a*, *P*no, *H5*, *C4*, *C6*, *M*, *C13C3*, *C5*, *C11*, *H12b* a *C10*, (c) pre systém C18 kolóna, mobilná fáza acetonitril/voda: *n*, *R*typen, *H12a*, *C12*, *C8*, *ALOGpS*, *C11*, *M*, *C3*, *C10*, *ALOGPs*, *C2*, *C6*, *H5*, *Call*, *P*no, *H12b*, *qH* a *C4*.

Na základe uvedených výsledkov možno konštatovať, že na predikciu hodnoty *k* uvedených látok je vhodné použiť umelé neurónové siete so vstupnými premennými, ktorých poradie dôležitosti je uvedené v predchádzajúcom odstavci. Aj keď poradie premenných pre rôzne podmienky separácie nie je rovnaké, v troch úspešne použitých HPLC systémoch sa vždy ako veľmi významné premenné prejavili *n*, *R*typen a sčasti aj *P*no, ktoré priamo charakterizujú štruktúru, ale aj vhodné formy log *P* a log *S* charakterizujúce lipofilitu a rozpustnosť a tiež molová hmotnosť *M*. Z NMR premenných systémy s fenylovou kolónou najlepšie charakterizuje *C4* (chemický posun na štvrtom uhlíku), zatiaľ čo *C12* a *C8* (chemické posuny na dvanástom resp. ôsmom uhlíku) sú charakteristické pre systémy s kolónou C18.

ZÁVERY

Predpoveď hodnôt retenčných faktorov, charakterizujúcich separáciu derivátov kyseliny fenylkarbámovej, ktoré vykazujú anestetickú aktivitu, bola veľmi uspokojivo vyriešená pre tri vyšetrované varianty chromatogra-

fických podmienok. Na predikciu sa využili optimalizované umelé neurónové siete, ktorých architektúra umožňuje spoľahlivé riešenie nelineárnych problémov, o aké išlo aj v tomto štúdiu. V tomto aspekte sa použitá metóda výpočtu diametrálne líši od mnohonásobnej lineárnej regresie, ktorá dokáže riešiť iba lineárne problémy²⁾.

Autori ďakujú za podporu grantov VEGA (projekty 1/1005/09 a 1/1066/09), ako aj diplomantke S. Prachovej za pomoc pri výpočtoch.

LITERATÚRA

1. **Sinčák, P., Andrejková, G.:** Neurónové siete I. Košice: ELFA Press 1996.
2. **Zupan, J., Gasteiger, J.:** Neural networks in chemistry and drug design. 2nd ed. Weinheim: Wiley 1999.
3. **Nemeček, P., Ďurčeková, T., Mocák, J., Waisser, K.:** Chemometrical analysis of computed QSAR parameters and their use in biological activity prediction. Chem. Pap., 2009; 63, 84–91.
4. **Hatřík, Š., Lehotay, J., Čižmárik, J.:** Study of relationship between surface anaesthesia, and chromatographic properties of alkoxy esters of phenylcarbamic acids by neural network method. Part 1., Collect. Czech. Chem. Commun., 1995; 60, 960–965.
5. **Hatřík, Š., Lehotay, J., Čižmárik, J.:** Neural network method, the tool for studying biological activity of compounds. Relationship between infiltration anaesthesia, coded structural information and chromatographic properties applied in homologous series of alkoxy-substituted esters of phenylcarbamic acids. Chem. Pap., 1995; 49, 149–154.
6. **Hatřík, Š., Lehotay, J., Čižmárik, J.:** Possibility of anaesthetical activity prediction of N-(pyrrolidinyl) ethylesters of alkoxyphenylcarbamic acids. Collect. Czech. Chem. Commun., 1995; 60, 1410–1414.
7. **Hroboňová, K., Hatřík, Š., Lehotay, J., Čižmárik, J.:** Study of local anesthetics. Part 146. Correlation between local anaesthesia, coded structural information and chromatographic properties for homologous series of alkoxy-substituted esters of phenylcarbamic acid using neural network. Pharmazie, 1999; 54, 44–47.
8. **Bůčiová, L., Borovanský, A., Čižmárik, J., Csöllei, J., Švec, P., Kozlovský, J., Račanská, E., Beneš, L.:** Štúdium vplyvu obmien v spojovacom reťazci na biologickú aktivitu v skupine bázičných fenylkarbamátov. Čes. a slov. Farm., 1987; 36, 339–344.
9. **Bůčiová, L., Csöllei, J., Borovanský, A., Čižmárik, J., Račanská, E.:** Příprava a účinnost 1-etoxy-metyl-2-(1-pyrrolidinyl), 2-piperidino- a 2-(1-perhydroazepinyl)-etyl-esterov kyseliny o- a m-alkoxyfenylkarbámovej. Čes. a slov. Farm. 1991; 40, 102–105.
10. Data Mining, Statistical Analysis, Software and Services (cit. 2010-01-05), <http://www.statsoft.com/>.
11. Virtual Computational Chemistry Laboratory (cit. 2010-01-05) <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>.
12. ACD/LABS: (cit. 2010-01-05) <http://www.acdlabs.com/home/>.
13. **Greksáková, O., Pešák, M., Čižmárik, J., Beneš, L., Borovanský, A.:** Fyzikálno-chemické vlastnosti niektorých bázičných esterov kyseliny 2-heptyloxyfenylkarbámovej. Čes. a slov. Farm., 1983; 32, 279–281.