

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ TP. HCM



NGUYỄN THÀNH TÂN

**ỨNG DỤNG KỸ THUẬT MẠNG NƠON
KẾT HỢP TỌA ĐỘ SONG SONG TRONG VIỆC
TỐI ƯU HÓA CÔNG THỨC DƯỢC PHẨM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ

Chuyên ngành: Công nghệ thông tin

Mã số ngành: 60480201

TP. HỒ CHÍ MINH, tháng 03 năm 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ TP. HCM



NGUYỄN THÀNH TÂN

**ỨNG DỤNG KỸ THUẬT MẠNG NƠON
KẾT HỢP TỌA ĐỘ SONG SONG TRONG VIỆC
TỐI ƯU HÓA CÔNG THỨC DƯỢC PHẨM**

LUẬN VĂN THẠC SĨ

Chuyên ngành: Công nghệ thông tin

Mã số ngành: 60480201

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN KHOA HỌC: PGS. TS. ĐỖ QUANG DƯƠNG

TP. HỒ CHÍ MINH, tháng 03 năm 2016

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ TP. HCM**

Cán bộ hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Đỗ Quang Dương
(Ghi rõ họ, tên, học hàm, học vị và chữ ký)

Luận văn Thạc sĩ được bảo vệ tại Trường Đại học Công nghệ TP. HCM
ngày 20 tháng 08 năm 2015

Thành phần Hội đồng đánh giá Luận văn Thạc sĩ gồm:
(Ghi rõ họ, tên, học hàm, học vị của Hội đồng chấm bảo vệ Luận văn Thạc sĩ)

TT	Họ và tên	Chức danh Hội đồng
1	PGS. TS. Võ Đình Bảy	Chủ tịch
2	GS. TSKH. Hoàng Văn Kiếm	Phản biện 1
3	TS. Lê Văn Quốc Anh	Phản biện 2
4	TS. Lê Tuấn Anh	Ủy viên
5	TS. Nguyễn Thị Thúy Loan	Ủy viên, Thư ký

Xác nhận của Chủ tịch Hội đồng đánh giá Luận văn sau khi Luận văn đã được sửa chữa.

Chủ tịch Hội đồng đánh giá LV

PGS. TS. Võ Đình Bảy

TRƯỜNG ĐẠI HỌC CÔNG NGHỆ TP. HCM
PHÒNG QLKH – ĐTSĐH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

TP. HCM, ngày 15 tháng 01 năm 2015

NHIỆM VỤ LUẬN VĂN THẠC SĨ

Họ tên học viên: Nguyễn Thành Tân

Giới tính: Nam

Ngày, tháng, năm sinh: 17/08/1985

Nơi sinh: Quảng Ngãi

Chuyên ngành: Công nghệ thông tin

MSHV: 1441860021

I- Tên đề tài:

Ứng dụng kỹ thuật mạng nơron kết hợp tọa độ song song trong việc tối ưu hóa công thức dược phẩm.

II- Nhiệm vụ và nội dung:

Nhiệm vụ:

- Kết hợp kỹ thuật mạng nơron và tọa độ song song trong việc phân tích và đánh giá công thức dược phẩm.
- Xây dựng công cụ tương ứng với từng kỹ thuật.
- Đánh giá phần mềm với dữ liệu công thức dược phẩm thực nghiệm.

Nội dung

- Nghiên cứu cấu trúc dữ liệu được tối ưu hóa trong ngành Dược.
- Nghiên cứu các lý thuyết về kỹ thuật mạng nơron và tọa độ song song.
- Nghiên cứu lựa chọn và thăm dò dữ liệu thực nghiệm cho các dạng bào chế khác nhau (viên nén, thuốc mỡ,...). Các công thức thực nghiệm sẽ được đề nghị có số lượng các biến và công thức khác nhau. Ngoài ra, các công thức thực nghiệm sẽ được nghiên cứu kỹ nhằm đạt được mục tiêu: công thức không phức tạp về mặt bào

ché và đánh giá chỉ tiêu kiểm nghiệm nhưng dữ liệu thực nghiệm mang đầy đủ các đặc trưng của dạng bào chế nhằm kiểm chứng phần mềm 1 cách hiệu quả nhất.

- Đánh giá lại phần mềm 1 lần nữa với dữ liệu thực nghiệm.
- Kết hợp với dược sĩ để hoàn thiện phần mềm về mặt giao diện và chức năng.

III- Ngày giao nhiệm vụ: 20/08/2015

IV- Ngày hoàn thành nhiệm vụ: 07/01/2015

V- Cán bộ hướng dẫn: PGS. TS. Đỗ Quang Dương

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN

KHOA QUẢN LÝ CHUYÊN NGÀNH

PGS. TS. Đỗ Quang Dương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong Luận văn là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tôi xin cam đoan rằng mọi sự giúp đỡ cho việc thực hiện Luận văn này đã được cảm ơn và các thông tin trích dẫn trong Luận văn đã được chỉ rõ nguồn gốc.

Học viên thực hiện Luận văn

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên tôi xin chân thành cảm ơn thầy PGS. TS. Đỗ Quang Dương đã tận tình chỉ dạy và hướng dẫn tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và thực hiện luận văn này.

Tôi cũng xin cảm ơn quý Thầy Cô Khoa Công Nghệ Thông Tin - Trường Đại Học Công Nghệ thành phố Hồ Chí Minh đã tận tình giảng dạy và truyền đạt cho tôi những kiến thức bổ ích qua các môn học trong chương trình đào tạo.

Cuối cùng tôi xin chân thành cảm ơn gia đình, bạn bè đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn.

Nguyễn Thành Tân

TÓM TẮT (TIẾNG VIỆT)

Mục tiêu: Nghiên cứu ứng dụng mạng nơron (Neural Networks) và kỹ thuật tọa độ song song (Parallel Coordinates) trong việc tối ưu hóa công thức dược phẩm. Dựa vào kết quả của hai kỹ thuật này hy vọng sẽ giúp nhà bào chế có một sự lựa chọn công cụ hợp lý khi tối ưu hóa công thức dược phẩm.

Phương pháp: Cách thức so sánh: mô hình dự đoán được đánh giá dựa vào hệ số R^2 và công thức tối ưu được dự đoán dựa vào điều kiện tối ưu từ tài liệu gốc.

Kết quả: Từ những kết quả trong việc mô hình hóa và tối ưu hóa với 4 bộ dữ liệu (Gel in situ chứa dầu mù u, Gel nhũ tương chứa nhóm hoạt chất tái sinh mô, Viên rã nhanh Ibuprofen 200 mg bào chế bằng phương pháp đập thẳng, Quy trình điều kiện phản ứng xác định hoạt tính enzym 5α -reductase), kết quả cho thấy kỹ thuật nghiên cứu cho kết quả tối ưu khá tốt. Ngoài ra với việc hiển thị công thức tối ưu một cách trực quan, nhà bào chế có thể thao tác để thay đổi thông số công thức cho phù hợp với điều kiện nghiên cứu.

Kết luận: Với việc ứng dụng một kỹ thuật mới trong tối ưu công thức bào chế hiệu quả, nhà bào chế có nhiều công cụ lựa chọn hơn trong việc nghiên cứu.

Từ khóa: Kỹ thuật tọa độ song song, công thức dược phẩm, viên nén phóng thích có kiểm soát, gel, enzyme.

TÓM TẮT (TIẾNG ANH)

Objectives: This study has compared the performance of two computational methods: neural networks and parallel coordinates in generating predictive models and optimum formulation for published databases of controlled release tablet.

Material and Methods: This study used two methods: the R-squared value (R^2) and compare the predicted optimum formulations to the published results.

Results: The approach was successful in developing invaluable predictive models for the tablet formulations. Whilst neural networks demonstrated a slightly superior capability in predicting unseen data, parallel coordinates technology had the added advantage of generating visible analysis representing the cause–effect relationships as well as optimum formulations. The results of examined data (In situ gel containing tamanu oil, Emulsion gel containing tissue regenerating substances, Ibuprofen 200 mg Fast Disintegrating Tablet Formulation by direct compression method, Conditions and processes of reactions determining the active effect of 5 α -reductase enzyme) showed that parallel coordinates technology was superior when compared to previous technology in producing optimum results.

Conclusion: In evaluating models generated as well as optimum formulations for the observed data, parallel coordinates technology showed a higher capability of predicting visible optimum formulations. This study also will help the pharmacist easily in choosing the techniques and tools to optimize formulation data.

Keyword: parallel coordinates technology, tablet formulation, controlled release, gel, enzyme.

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	v
TÓM TẮT (TIẾNG ANH).....	viii
MỤC LỤC.....	ix
DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT	xi
DANH MỤC CÁC BẢNG.....	xii
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, ĐỒ THỊ, SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH.....	xiii
CHƯƠNG 1. ĐẶT VẤN ĐỀ	1
1.1. Trí tuệ nhân tạo	2
1.2. Ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong nghiên cứu phát triển thuốc.....	3
1.2.1. Liên quan nhân quả	3
1.2.2. Lập mô hình thực nghiệm	3
1.2.3. Phân tích liên quan	4
1.2.4. Ứng dụng của máy tính	4
1.3. Mục tiêu và nội dung của đề tài	5
1.3.1. Mục tiêu của đề tài	5
1.3.2. Nội dung của đề tài.....	6
1.4. Nội dung trình bày của luận văn	6
CHƯƠNG 2. TỔNG QUAN VÀ CƠ SỞ LÝ THUYẾT.....	8
2.1. Thành lập mô hình và tối ưu hóa	8
2.2. Những nghiên cứu liên quan.....	9
2.2.1. Nghiên cứu trên thế giới.....	9
2.2.2. Nghiên cứu ở Việt Nam	9
2.3. Mạng Nơron	10
2.3.1. Khái niệm	10
2.3.2. Cấu trúc	12
2.3.3. Ưu điểm.....	24
2.3.4. Hạn chế.....	25

2.4.	Tọa độ song song	25
2.4.1.	Khái niệm	25
2.4.2.	Cấu trúc	26
2.4.3.	Ưu nhược điểm của tọa độ song song	26
2.5.	Kết hợp mạng nơron và tọa độ song song.....	29
CHƯƠNG 3. CHƯƠNG TRÌNH ỨNG DỤNG.....		31
3.1.	Yêu cầu	31
3.2.	Kỹ thuật trong cài đặt.....	31
3.3.	Chương trình máy tính	34
CHƯƠNG 4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN		40
4.1.	Kết quả phần mềm với kết quả thực nghiệm	40
4.1.1.	Dữ liệu công thức số 1	40
4.1.2.	Dữ liệu công thức số 2	48
4.1.3.	Dữ liệu công thức số 3	55
4.2.	Bàn luận	60
4.2.1.	Mô hình hóa	60
4.2.2.	Khả năng tối ưu hóa	61
4.2.3.	Khả năng phân tích liên quan nhân-quả.....	61
CHƯƠNG 5. ĐÁNH GIÁ VÀ HƯỚNG PHÁT TRIỂN.....		62
5.1.	Đánh giá	62
5.1.1.	Những kết quả đạt được	62
5.1.2.	Những tồn tại cần giải quyết	62
5.2.	Hướng phát triển	62
TÀI LIỆU THAM KHẢO		64

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Cụm từ nguyên
BP	Back Propagation Learning
INForm	Intelligent Formulation
LRA	Learning Rate Adaption
p	Giá trị xác suất (p-value)
QP	QuickProp
RP	RPROP
CSDL	Cơ sở dữ liệu
NN	Neural Networks
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. So sánh trí tuệ con người với trí tuệ nhân tạo	3
Bảng 2.2. So sánh tế bào thần kinh sinh học và đơn vị thần kinh nhân tạo	11
Bảng 2.3. So sánh các kỹ thuật cải tiến thuật toán lan truyền ngược [5]	20
Bảng 4.4. Dữ liệu thực nghiệm nghiên cứu bào chế gel <i>in situ</i> chứa dầu mù u	41
Bảng 4.5. Các giá trị R^2 luyện, R^2 thử và R^2	41
Bảng 4.6. Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm	46
Bảng 4.7. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô theo công thức tối ưu	47
Bảng 4.8. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán tính chất công thức	47
Bảng 4.9. Dữ liệu thực nghiệm nghiên cứu bào chế gel nhũ tương chứa nhóm hoạt chất tái sinh mô.	49
Bảng 4.10. Các giá trị R^2 luyện, R^2 thử và R^2	49
Bảng 4.11. Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm	54
Bảng 4.12. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô theo công thức tối ưu	54
Bảng 4.13. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán tính chất công thức ..	54
Bảng 4.14. Dữ liệu thực nghiệm nghiên cứu công thức viên rã nhanh ibuprofen 200 mg bào chế bằng phương pháp dập thẳng.	56
Bảng 4.15. Các giá trị R^2 luyện, R^2 thử và R^2	56
Bảng 4.16. Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm	59
Bảng 4.17. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô theo công thức tối ưu	60
Bảng 4.18. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán tính chất công thức ..	60

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, ĐỒ THỊ, SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH

Hình 2.1. Cấu trúc của một tế bào thần kinh sinh học	10
Hình 2.2. Cấu trúc của một đơn vị thần kinh nhân tạo.....	11
Hình 2.3. Cấu trúc của một mạng nơron thường gặp	12
Hình 2.4. Các giá trị vào-ra tại một nút.....	14
Hình 3.5. Tọa độ song song [9]	25
Hình 3.6. Kỹ thuật tọa độ song song biểu diễn mối quan hệ giữa time và X.....	26
Hình 3.7. Minh họa nguyên lý hoạt động của chương trình.....	29
Hình 3.8. Giao diện chính của chương trình	34
Hình 3.9. Màn hình nhập bộ dữ liệu thực nghiệm.....	35
Hình 3.10. Màn hình xác định các biến độc lập và phụ thuộc	36
Hình 3.11. Màn hình dùng NN xây dựng mô hình dự đoán.....	37
Hình 3.12. Màn hình xác định mối liên quan nhân-quả	38
Hình 3.13. Màn hình dùng tọa độ song song tìm công thức tối ưu.....	39
Hình 4.14. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ dầu mù u (X_1) đối với tính chất của công thức.....	42
Hình 4.15. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ Tween 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp nồng độ dầu mù u trung bình).....	43
Hình 4.16. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ Tween 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp nồng độ dầu mù u cao).....	44
Hình 4.17. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ Poloxamer 407 (X_3) trong pha nước đối với tính chất của công thức	45
Hình 4.18. Kết quả tối ưu với kỹ thuật tọa độ song song.....	46
Hình 4.19. Xu hướng liên quan nhân quả giữa lượng Tween 80 (X_1) đối với tính chất của công thức.....	50
Hình 4.20. Xu hướng liên quan nhân quả giữa lượng Span 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp lượng Tween 80 thấp).....	51

Hình 4.21. Xu hướng liên quan nhân quả giữa lượng Span 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp lượng Tween 80 cao)	52
Hình 4.22. Xu hướng liên quan nhân quả giữa độ dày mỏng (X_3) đối với tính chất của công thức	53
Hình 4.23. Kết quả tối ưu với kỹ thuật tọa độ song song	53
Hình 4.24. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện độ cứng (N) cao	57
Hình 4.25. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện thời gian rã (giây) thấp ...	57
Hình 4.26. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện thời gian thẩm ướt (giây) thấp	58
Hình 4.27. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện thời gian thẩm ướt (giây) thấp	58
Hình 4.28. Kết quả tối ưu với kỹ thuật tọa độ song song	59

CHƯƠNG 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Việc thành lập công thức (dược phẩm, mỹ phẩm và thực phẩm) và quy trình sản xuất (chiết xuất, bào chế, kiểm nghiệm hay tổng hợp) là các bước cơ bản trong giai đoạn nghiên cứu và phát triển sản phẩm. Mỗi sản phẩm đều có một vòng đời và sản phẩm cũ cần phải được cải tiến hay thay thế bằng sản phẩm mới. Do đó, việc thành lập và tối ưu hóa công thức và quy trình là nhu cầu thường xuyên.

Theo truyền thống công thức hay quy trình được thành lập dựa trên kinh nghiệm hay theo con đường dò dẫm. Tuy có nhiều thành công, các phương pháp truyền thống đòi hỏi nhiều thời gian và công sức. Trong thực tế, công thức hay quy trình chịu sự ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như nguyên liệu, phương pháp hay điều kiện thực nghiệm. Nếu các yếu tố nêu trên không được xem xét một cách hệ thống và khoa học thì việc thành lập công thức hay quy trình khó mà đạt được kết quả như mong đợi.

Tính chất của sản phẩm không những phụ thuộc vào tính chất và tỷ lệ của các nguyên liệu mà còn bị ảnh hưởng bởi điều kiện pha chế (nhiệt độ, độ ẩm, thời gian, tốc độ...). Vì vậy, việc thành lập công thức không phải là một vấn đề đơn giản, mà thực ra là một sự thử thách. Theo kinh nghiệm, công thức thường được thành lập qua bốn giai đoạn: xây dựng tiêu chuẩn, thành lập công thức, kiểm tra chất lượng sản phẩm và sửa đổi hoàn thiện, tối ưu hóa công thức.

Để đạt được mục tiêu trên, cần phải có các phương pháp nhằm xác định mối liên quan giữa các yếu tố nghiên cứu với tính chất sản phẩm, từ đó đưa ra các công thức, quy trình tối ưu để sản xuất trên quy mô nhỏ và quy mô công nghiệp. Một số phương pháp tối ưu hóa đã được áp dụng tại Việt Nam cũng như trên thế giới: phương pháp thống kê, phương pháp bề mặt đáp ứng, phương pháp tối ưu hóa thông minh ... Trong đó, tối ưu hóa bằng phần mềm thông minh giúp chúng ta giảm thiểu thời gian cần thiết nhưng đem lại hiệu quả cao so với phương pháp truyền thống.

Hiện nay, việc ứng dụng công nghệ thông tin đặc biệt là các ứng dụng của kỹ thuật thông minh nhân tạo (Artificial Intelligence) hỗ trợ cho việc nâng cao chất lượng sản phẩm được quan tâm khá nhiều. Có khá nhiều đề tài nghiên cứu bào chế dược phẩm có ứng dụng công nghệ thông tin tại khoa Dược. Một số công ty/ xí nghiệp Dược như Domesco, Hậu Giang, Pharmedic đã đầu tư phần mềm cho việc nghiên cứu và phát triển thuốc. Mặc dù vậy số lượng nhà nghiên cứu và công ty/ xí nghiệp Dược tiếp cận được với hướng nghiên cứu và ứng dụng mới này vẫn còn hạn chế do các kỹ thuật thông minh nhân tạo còn khá mới đối với người sử dụng không chuyên. Phần mềm ứng dụng chuyên nghiệp (như INForm, FormRules [1]) đã không còn trên thị trường.

1.1. Trí tuệ nhân tạo

Con người tích lũy kinh nghiệm hay kiến thức trong cuộc sống hằng ngày của họ bằng cách thực hiện nhiều hoạt động như nhận dạng, nhận thức, giải quyết và học tập từ môi trường xung quanh. Khi gặp các tình huống mới, con người có khả năng đáp ứng nhờ vào kinh nghiệm hay những kiến thức đã thu thập và tích lũy được từ các dữ liệu hay thông tin. Kiến thức được xem như thông tin kết hợp với sự giải quyết vấn đề qua rút kinh nghiệm (heuristics) và các quy luật (rules).

Trí tuệ nhân tạo là “sự nghiên cứu làm cho máy tính có thể thực hiện những việc mà hiện tại con người làm tốt hơn” (Rich, 1983) hay là “nỗ lực sao lại khả năng lập luận thông minh của con người cho máy tính” (Cartwright, 1993). Trí tuệ nhân tạo dựa trên nhiều ngành khoa học khác nhau: triết học, ngôn ngữ học, kỹ thuật học, tâm lý học, sinh học, tin học, ... Hiện nay có khả năng áp dụng vô cùng rộng rãi trong nhiều ngành và nhiều lĩnh vực khác nhau [1].

Đặc điểm của trí tuệ nhân tạo so sánh với trí tuệ con người được tóm tắt ở Bảng 1.1.

Bảng 1.1. So sánh trí tuệ con người với trí tuệ nhân tạo

Đặc điểm	Trí tuệ con người	Trí tuệ nhân tạo
Sáng tạo	Tuyệt vời	Không có
Giải quyết	Với kinh nghiệm	Máy móc
Cảm nhận	Trực tiếp	Cần được nhập ký hiệu
Hiệu suất	Có thể thay đổi	Luôn luôn vĩnh cửu
Truyền đạt	Dạy/ học nghề khó và lâu	Sao chép và di chuyển dễ
Giá thành	Càng ngày càng tăng	Càng ngày càng giảm
Kiên định	Khó dự đoán	Trước sau như một
Tài liệu	Khó dẫn chứng	Dễ truy cập và dẫn chứng

1.2. Ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong nghiên cứu phát triển thuốc

1.2.1. Liên quan nhân quả

Mối liên quan nhân-quả có tính biện chứng và tính phổ biến. Mối liên quan nhân quả có thể được vận dụng trong thành lập công thức chế phẩm hay xây dựng quy trình (sản xuất dược phẩm, chiết xuất dược liệu, kiểm nghiệm thuốc, ...). Trong bào chế dược phẩm, nhân (các biến độc lập) là thành phần công thức và/ hoặc điều kiện sản xuất; quả (những biến phụ thuộc) là tính chất sản phẩm.

1.2.2. Lập mô hình thực nghiệm

Mục tiêu của việc tối ưu hóa là xác định giá trị tối ưu đối với nồng độ của nguyên liệu hay điều kiện pha chế hay tính chất sản phẩm... Việc tối ưu hay dự đoán này được dựa trên mô hình nhân-quả xây dựng từ dữ liệu thực nghiệm. Do đó, vấn đề thiết kế mô hình thực nghiệm chiếm vai trò quan trọng trong quá trình thành lập công thức.

Mô hình thực nghiệm có thể chia thành hai nhóm chính:

- Mô hình hỗn hợp (mixture design) hay mô hình công thức (formulation design): thiết kế thành phần của các nguyên liệu. Công thức bào chế có thể được xem như một “hỗn hợp” có n thành phần với tỷ lệ x_1, x_2, \dots, x_n ; với $x_1 + x_2 + \dots + x_n = 1$ và 0

$\leq x_1 \leq 1$. Không gian yếu tố (factor space) được thiết kế như khoảng không gian bên trong của một hình n đỉnh để biểu diễn mọi khả năng phối hợp. Ví dụ: hỗn hợp 2 thành phần là đoạn thẳng; hỗn hợp 3 thành phần là tam giác... Các dạng mô hình hỗn hợp:

- Mô hình trọng tâm đơn hình (simplex centroid design).
- Mô hình lưới đơn hình (simplex lattice design).
- Mô hình lai (hybrid design).
- Mô hình yếu tố (factorial design) hay mô hình quy trình (process design): thiết kế các điều kiện pha chế.
 - Mô hình yếu tố đầy đủ (full factorial design).
 - Mô hình yếu tố phân đoạn (fractional factorial design).

Dựa vào việc chọn lựa mô hình thích hợp giúp giảm bớt rất nhiều các thí nghiệm mà vẫn khảo sát được một số ảnh hưởng của các yếu tố đến tính chất sản phẩm. Tuy nhiên, việc lựa chọn mô hình thí nghiệm thích hợp không những đòi hỏi rất nhiều về kiến thức (loại mô hình, yếu tố, mức...) mà còn về kinh nghiệm (mục tiêu nghiên cứu, nghiên cứu thăm dò...).

1.2.3. Phân tích liên quan

Mối liên quan là sự tương ứng (correspondence) giữa hai biến số x và y . Trường hợp đơn giản trong toán thống kê gọi là tương quan (correlation). Trường hợp phức tạp gọi là mối liên quan nhân-quả (cause-effect relationship). Ngày nay, trong phân tích dữ liệu có một lĩnh vực mới, đó là khám phá tri thức (knowledge discovery) hay khai thác dữ liệu (data mining). Từ dữ liệu thực nghiệm theo mô hình thiết kế, mối liên quan nhân-quả có thể được phân tích qua các mặt: xu hướng, mức độ và quy luật liên quan [1].

1.2.4. Ứng dụng của máy tính

Như trình bày ở trên, công thức thường được thành lập qua bốn giai đoạn: xây dựng tiêu chuẩn, thành lập công thức, kiểm tra chất lượng sản phẩm và sửa đổi hoàn thiện

công thức. Các phương pháp tối ưu hóa truyền thống (toán thống kê, đơn hình, ...) có thể áp dụng với các dữ liệu đơn giản và tuyến tính. Nhưng với những dữ liệu phức tạp và phi tuyến thì các phương pháp này không còn phù hợp. Ngoài ra, các phương pháp truyền thống không tối ưu hóa được đồng thời nhiều biến phụ thuộc trong khi mỗi sản phẩm thường có rất nhiều tính chất cần được tối ưu [1].

Phương pháp tối ưu hóa bằng máy tính có nhiều triển vọng thay thế các phương pháp truyền thống trong mục đích tối ưu hóa vì nó: không giới hạn số biến độc lập (x), có thể tối ưu đồng thời nhiều biến phụ thuộc, phù hợp với các loại dữ liệu phức tạp và phi tuyến.

Các kỹ thuật mạng nơron (Neural Network), tọa độ song song (Parallel Coordinates) phân nào giải quyết được từng yêu cầu cho việc xây dựng mô hình nhân-quả từ dữ liệu thực nghiệm (có được từ các thí nghiệm dựa trên mô hình được thiết lập trước) và tối ưu hóa các biến phụ thuộc (y) dựa trên mô hình nhân-quả có được.

Mạng nơron: 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 dữ liệu phi tuyến hay dữ liệu phức tạp.

Tọa độ song song: thích hợp cho việc tìm mối liên quan nhân-quả và cho lời giải cho bài toán tối ưu. Việc kết hợp *mạng nơron*, *tọa độ song song* vào trong một chương trình máy tính giải quyết bài toán tối ưu hóa công thức và quy trình phân nào giúp cho các nhà bào chế tiết kiệm được thời gian và sức lực hơn so với việc dùng các phương pháp thủ công truyền thống trong quá trình thành lập công thức.

1.3. Mục tiêu và nội dung của đề tài

1.3.1. Mục tiêu của đề tài

- Kết hợp kỹ thuật mạng nơron và tọa độ song song trong việc phân tích và đánh giá công thức dược phẩm.
- Xây dựng công cụ tương ứng với từng kỹ thuật.
- Đánh giá phần mềm với dữ liệu công thức dược phẩm thực nghiệm.

1.3.2. Nội dung của đề tài

- Nghiên cứu cấu trúc dữ liệu được tối ưu hóa trong ngành Dược.
- Nghiên cứu các lý thuyết về kỹ thuật mạng nơron và tọa độ song song.
- Nghiên cứu lựa chọn và thăm dò dữ liệu thực nghiệm cho các dạng bào chế khác nhau (viên nén, thuốc mỡ,...). Các công thức thực nghiệm sẽ được đề nghị có số lượng các biến và công thức khác nhau. Ngoài ra, các công thức thực nghiệm sẽ được nghiên cứu kỹ nhằm đạt được mục tiêu: công thức không phức tạp về mặt bào chế và đánh giá chỉ tiêu kiểm nghiệm nhưng dữ liệu thực nghiệm mang đầy đủ các đặc trưng của dạng bào chế nhằm kiểm chứng phần mềm 1 cách hiệu quả nhất.
- Đánh giá lại phần mềm 1 lần nữa với dữ liệu thực nghiệm.
- Kết hợp với dược sĩ để hoàn thiện phần mềm về mặt giao diện và chức năng.

1.4. Nội dung trình bày của luận văn

CHƯƠNG 1: ĐẶT VẤN ĐỀ

- 1.1. Trí tuệ nhân tạo
- 1.2. Ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong nghiên cứu phát triển thuốc
 - 1.2.1. Liên quan nhân quả
 - 1.2.2. Lập mô hình thực nghiệm
 - 1.2.3. Phân tích liên quan
 - 1.2.4. Ứng dụng của máy tính
- 1.3. Mục tiêu và nội dung của đề tài
 - 1.3.1. Mục tiêu của đề tài
 - 1.3.2. Nội dung của đề tài
- 1.4. Nội dung trình bày của luận văn

CHƯƠNG 2: TỔNG QUAN VÀ CƠ SỞ LÝ THUYẾT

- 2.1. Thành lập mô hình và tối ưu hóa
- 2.2. Những nghiên cứu liên quan
 - 2.2.1. Nghiên cứu trên thế giới
 - 2.2.2. Nghiên cứu ở Việt Nam

2.3. Mạng nơron

2.3.1. Khái niệm

2.3.3. Ưu điểm

2.3.4. Hạn chế

2.4. Tọa độ song song

2.4.1. Khái niệm

2.4.2. Cấu trúc

2.4.3. Ưu nhược điểm của tọa độ song song

CHƯƠNG 3: CHƯƠNG TRÌNH ỨNG DỤNG

3.1. Yêu cầu

3.2. Kỹ thuật trong cài đặt

3.3. Chương trình máy tính

CHƯƠNG 4: KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Kết quả phần mềm với kết quả thực nghiệm

4.1.1. Dữ liệu công thức số 1

4.1.2. Dữ liệu công thức số 2

4.2. Bàn luận

4.2.1. Mô hình hóa

4.2.2. Khả năng tối ưu hóa

4.2.3. Khả năng phân tích liên quan nhân quả

CHƯƠNG 5: ĐÁNH GIÁ VÀ HƯỚNG PHÁT TRIỂN

5.1. Đánh giá

5.1.1. Những kết quả đạt được

5.1.2. Những tồn tại cần giải quyết

5.2. Hướng phát triển

CHƯƠNG 2. TỔNG QUAN VÀ CƠ SỞ LÝ THUYẾT

2.1. Thành lập mô hình và tối ưu hóa

Giai đoạn nghiên cứu và phát triển thuốc có liên quan đến hai nội dung chính: thành lập công thức và xây dựng quy trình sản xuất, trong đó xây dựng công thức là nền tảng. Đối với nhà sản xuất thuốc, việc thành lập công thức là việc thường xuyên phải làm, bởi vì mỗi sản phẩm đều có một vòng đời nhất định và nhu cầu cạnh tranh trên thị trường đòi hỏi phải không ngừng cải tiến sản phẩm hiện có hoặc thay thế bằng sản phẩm mới.

Trong mỗi công thức ngoài các hoạt chất còn có nhiều thành phần tá dược khác nhau. Tính chất của sản phẩm không những phụ thuộc vào tính chất và tỷ lệ của các nguyên liệu mà còn bị ảnh hưởng bởi điều kiện pha chế (nhiệt độ, độ ẩm, thời gian, tốc độ,...). Vì vậy, việc thành lập công thức không phải là một vấn đề đơn giản, mà thực ra là một sự thử thách. Theo kinh nghiệm, công thức thường được thành lập qua bốn giai đoạn: xây dựng tiêu chuẩn, thành lập công thức, kiểm tra chất lượng sản phẩm và sửa đổi hoàn thiện công thức. Cho đến nay, việc thành lập công thức được thành lập ở những mức khác nhau (từ thấp đến cao): không thiết kế - không tối ưu hóa, thiết kế thủ công - tối ưu hóa truyền thống và thiết kế - tối ưu hóa bằng máy tính.

Các phương pháp tối ưu hóa truyền thống (toán thống kê, đơn hình...) có thể áp dụng với các dữ liệu đơn giản và tuyến tính. Nhưng với những dữ liệu phức tạp và phi tuyến thì các phương pháp này không còn phù hợp. Ngoài ra, các phương pháp truyền thống không tối ưu hóa được đồng thời nhiều biến phụ thuộc trong khi mỗi sản phẩm thường có rất nhiều tính chất cần được tối ưu.

Phương pháp tối ưu hóa bằng máy tính có nhiều triển vọng thay thế các phương pháp truyền thống trong mục đích tối ưu hóa vì nó: không giới hạn số biến độc lập (x), có thể tối ưu đồng thời nhiều biến phụ thuộc (y), phù hợp với các loại dữ liệu phức tạp và phi tuyến.

2.2. Những nghiên cứu liên quan

2.2.1. Nghiên cứu trên thế giới

- Luận văn tiến sĩ của Qun Shao (2004), Đánh giá các kỹ thuật mạng nơron, hệ thống suy diễn mờ có bổ sung chức năng học của mạng nơron, cây quyết định và cây mô hình trong việc khai mở dữ liệu công thức dược phẩm, Khoa Dược, Đại học Bradford.
- Q Shao, R C Rowe and P York (2006). So sánh Neuro Fuzzy và mạng nơron trong mô hình hóa công thức sản xuất thuốc viên từ dữ liệu thực nghiệm.
- Elizabeth A. Colbourn, Raymond C. Rowe (2006). Khai mở dữ liệu trong quy trình sản xuất và công thức thuốc.
- Timoleon Kipouros (2013). Tọa độ song song trong tính toán thiết kế kỹ thuật, Hội nghị thiết kế tối ưu hóa tại Boston, Massachusetts.
- Timoleon Kipouros (2008). Ứng dụng tọa độ song song trong phân tích, thiết kế, tối ưu hóa đa mục tiêu khí động học trong Turbomachinery.
- Jim X. Chen and Shuangbao Wang (2001). Dữ liệu trực quan: Tọa độ song song và DIMENSION REDUCTION.

2.2.2. Nghiên cứu ở Việt Nam

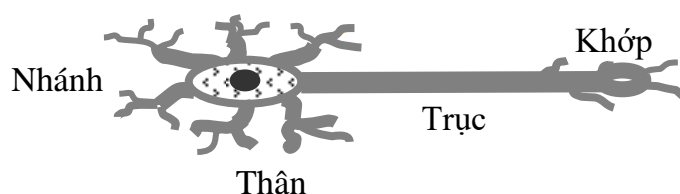
- Hoàng Kiếm, Lê Hoài Bắc, Đỗ Quang Dương, Ứng dụng mạng nơron, Logic mờ và thuật toán di truyền giải quyết bài toán tối ưu hóa công thức và qui trình sản xuất dược phẩm. Tạp chí Phát triển khoa học công nghệ, ĐHQG TP HCM, Tập 6, 5&6/2003, 5–12.
- Các nghiên cứu ứng dụng FormRules cho nghiên cứu và phát triển thuốc tại Khoa Dược – Đại Học Y Dược.
- Hoàng Kiếm, Lê Hoài Bắc, Đỗ Quang Dương (2003), Kết hợp các kỹ thuật trí tuệ nhân tạo (AI Technics) tối ưu công thức dược phẩm, Hội nghị thế giới lần thứ 7 về cơ thể học, người máy và công nghệ thông tin.

- Phan Ngọc Nhiên Thảo, Chung Khang Kiệt, Đỗ Quang Dương, Đặng Văn Giáp (2014). Nghiên cứu quá trình tối ưu hóa công thức bào chế bằng phần mềm thông minh Phasolpro IO. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, Tập 18 Số 2, 32-37.
- Nguyễn Thành Phát, Trần Văn Thành, Chung Khang Kiệt, Đỗ Quang Dương (2015). Thiết kế và tối ưu hóa công thức viên nén chứa GLICLAZID 80mg cải thiện độ hòa tan. Hội nghị Khoa học Kỹ thuật Dược, Khoa Dược - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Lần thứ 32.
- Chung Khang Kiệt, Lê Công Thức, Nguyễn Ngọc Vinh và Đỗ Quang Dương (2015). Tối ưu hóa quy trình tổng hợp Metformin Hydroclorid. Hội nghị Khoa học Kỹ thuật Dược, Khoa Dược - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Lần thứ 32.

2.3. Mạng Nơron

2.3.1. Khái niệm

- Mạng nơron (Neural Networks) [2, 3, 6, 7] 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 dữ liệu phi tuyến hay dữ liệu phức tạp.
- Ngày nay, mạng nơron được ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau: công nghệ thông tin (khám phá tính năng xử lý không dùng ký hiệu và các hệ thống học nói chung), kỹ thuật (giám sát tình trạng của động cơ máy bay, kiểm soát quá trình sản xuất hay nhận dạng chữ ký), khoa học về tri thức (mô tả kiểu suy luận và nhận thức), vật lý (mô hình hóa các hiện tượng trong cơ học thống kê), sinh học (lý giải các chuỗi nucleotid), kinh tế (dự đoán về thị trường tiền tệ và chứng khoán), dược học (liên quan cấu trúc - tác dụng), ...

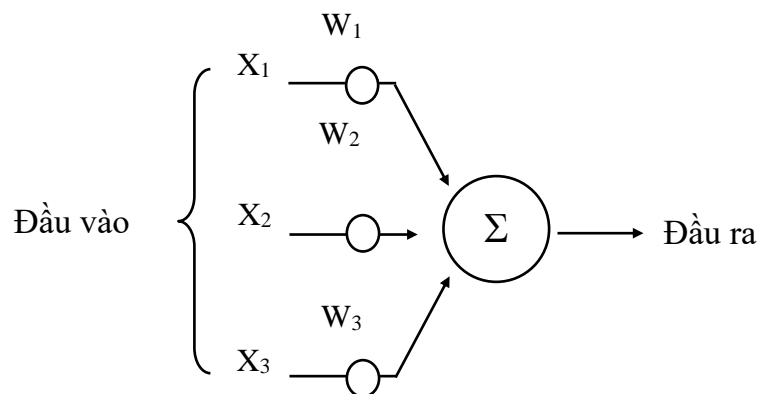


Hình 2.1. Cấu trúc của một tế bào thần kinh sinh học

- Mạng nơron sinh học (Hình 2.1) được tạo thành bởi sự liên kết giữa rất nhiều tế bào thần kinh (nơron). Các xung động thần kinh được truyền từ khớp qua trục để đến thân. Thân tế bào tổng hợp các xung động thần kinh và ra quyết định tiếp tục truyền các tín hiệu sang tế bào thần kinh khác.
- Mạng nơron nhân tạo (Hình 2.2) là sự mô phỏng cấu trúc của mạng nơron sinh học, được tạo thành bởi sự liên kết giữa rất nhiều đơn vị thần kinh (perceptron). Những đơn vị thần kinh có nhiệm vụ thu thập các tín hiệu, xác định trọng số W_i , tổng cộng và chuyển các tín hiệu ấy sang các đơn vị thần kinh khác.
- Cấu tạo và đặc điểm của một tế bào thần kinh sinh học so với một đơn vị thần kinh nhân tạo có thể được tóm tắt ở Bảng 2.2.

Bảng 2.2. So sánh tế bào thần kinh sinh học và đơn vị thần kinh nhân tạo

Tế bào thần kinh sinh học	Đơn vị thần kinh nhân tạo
đọt nhánh (dendrites)	đầu vào (input)
thân (soma)	nút (node)
trục (axon)	đầu ra (output)
khớp (synapse)	trọng số (weight)
xử lý chậm	xử lý nhanh
nhiều nơron ($100-10^9$)	ít perceptron (10^2-10^3)
xung động (impulses)	tín hiệu (signals)
chất hóa học trung gian	vector và ma trận đại số

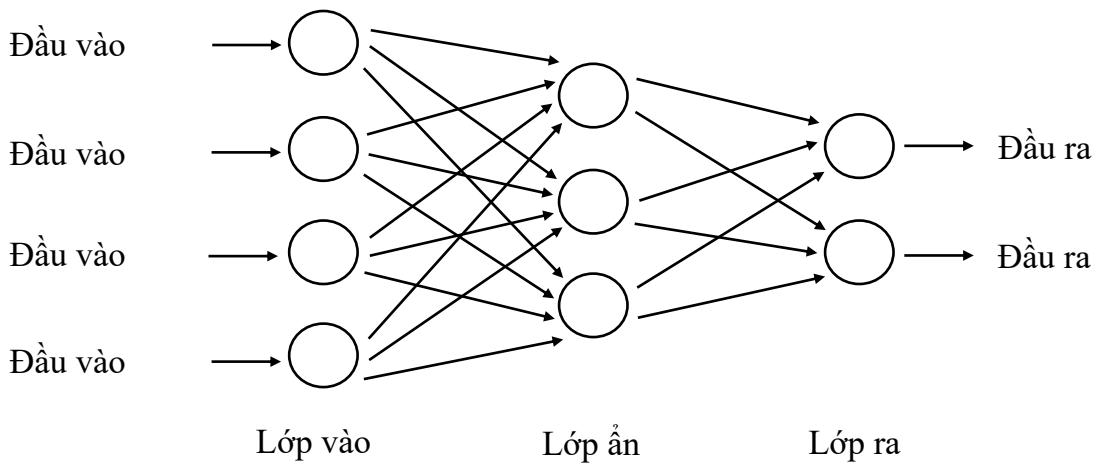


Hình 2.2. Cấu trúc của một đơn vị thần kinh nhân tạo

2.3.2. Cấu trúc

- Mạng nơron thường được cấu tạo bởi nhiều lớp: lớp vào, lớp ẩn (một hay nhiều) và lớp ra: $I_{(j)}$ - $HL_{(k)}$ - $HL_{(m)}$ - $O_{(n)}$ (Hình 2.3).

I	Đầu vào
HL	Lớp ẩn
O	Đầu ra
j	Số đầu vào
k	Số nút của lớp ẩn thứ nhất
m	Số nút của lớp ẩn thứ hai
n	Số đầu ra



Hình 2.3. Cấu trúc của một mạng nơron thường gặp

Trong quá trình tìm hiểu và nghiên cứu, đã có nhiều mô hình mạng nơron được đề nghị [3]:

- Năm 1982, Hopfield đề nghị mô hình mạng 1 lớp với trọng số đối xứng, được gọi là mạng Hopfield.
- Năm 1984, Kohonen đề nghị mô hình mạng nơron khác dựa trên ý tưởng chính là phân lớp các giá trị đầu vào và được gọi là mạng Kohonen hay mạng winner-take-all.

- Năm 1986, Rumelhart và McClelland giới thiệu mô hình mạng lan truyền ngược ứng dụng trong các dạng mạng nơron phức tạp, nhiều lớp. Mô hình này đang được dùng khá phổ biến trong các bài toán trí tuệ nhân tạo có sử dụng mạng nơron.

2.3.2.1. Mạng lan truyền ngược (Neural Backpropagation)

Năm 1986, Rumelhart và McClelland giới thiệu thuật toán lan truyền ngược cho mô hình mạng phức tạp, nhiều lớp. Thông thường mô hình mạng lan truyền ngược thường dùng có dạng: 1 lớp nhập – 1 lớp ẩn – 1 lớp xuất. Giả sử cho một tập luyện k mẫu: $\{x_i^{(k)}, y_i^{(k)}\}$, thuật toán lan truyền ngược cung cấp kỹ thuật hiệu chỉnh các trọng số W_{ij} trong mạng nhằm phân lớp các giá trị đầu vào một cách chính xác, hay nói cách khác: mạng có thể “học” và “hiểu” được dữ liệu đưa vào.

Sai số trung bình bình phương E thường được dùng để đo lường sự trùng khớp giữa ảnh xạ cần xây dựng với hàm đích cho trước (hay nói cách khác là dùng đánh giá khả năng “học” của mạng).

Cho tập mẫu gồm N mẫu $\{(X_k, T)\} = \{x_1, x_2, \dots, x_k, t\}(n); n = 1, \dots, N;$

gọi $Z = NN(X_k) = \{z_1, z_2, \dots, z_N\}$ là giá trị ước tính qua mạng nơron, thì *sai số trung bình bình phương E* được tính:

$$E = \frac{1}{2} * \frac{\sum_{n=1}^N (Z_n - t_n)^2}{N} \quad \text{công thức 2.1}$$

Trong trường hợp mô hình mạng nơron là hàm phi tuyến, việc xác định được tập trọng số W để mô hình đạt được sai số ít nhất là rất khó. Phương pháp giảm gradient thường được sử dụng trong các trường hợp phức tạp này [2].

Phương pháp giảm gradient có các bước chính sau:

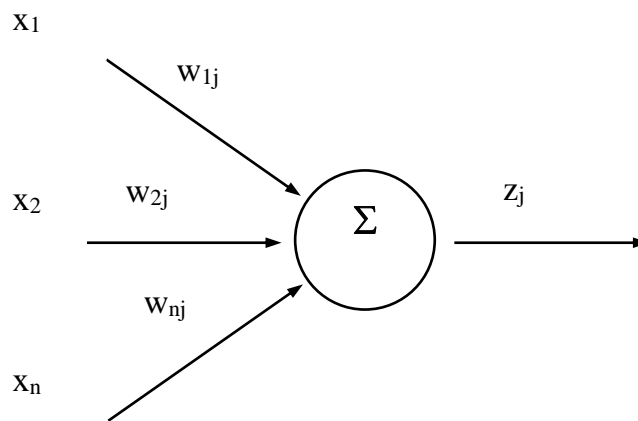
- Chọn ngẫu nhiên một điểm x_0 trong không gian trọng số.
- Tính độ dốc của mặt lỗi tại x_0 .
- Cập nhật các trọng số theo hướng dốc nhất của mặt lỗi.
- Xem điểm này như điểm x_0 mới.

Lặp lại quá trình từ bước (2) đến (4) thì đến một lúc nào đó các giá trị của bộ trọng số sẽ tiếp cận được điểm thấp nhất trong mặt lỗi.

Biến thiên trọng số ở mỗi bước (bước t) sẽ được tính theo công thức:

$$\Delta w_t = -\varepsilon * \frac{\partial E}{\partial w} + \alpha * \Delta w_{t-1} \quad \text{công thức 2.2}$$

với ε , α là hai hằng số dương đặc trưng cho *tốc độ học* và *moment* của quá trình học (giảm lỗi). Tuy nhiên, có một số cải tiến cho phép thay đổi các hệ số ε , α trong từng giai đoạn học, cũng như theo từng mẫu học để việc luyện mạng đạt hiệu quả cao nhất [5].



Hình 2.4. Các giá trị vào-ra tại một nút

Như vậy, thuật toán lan truyền ngược có thể được tóm tắt thành hai quá trình chính: lan truyền tiến (forward), lan truyền ngược (backward).

Lan truyền tiến: là quá trình tính giá trị đầu ra $\{z_1, z_2, \dots, z_N\}$ dựa trên những trọng số có sẵn.

Giả sử tại một nút mạng như Hình 2.4, giá trị xuất z_j được tính: $z_j = f(u)$;

với $u = x_1 \cdot w_{1j} + x_2 \cdot w_{2j} + \dots + x_n \cdot w_{nj} + w_0$ công thức 2.3

Hàm $f()$ được gọi là hàm truyền có dạng chữ S [2] nếu có các tính chất sau:

- Bị chặn
- Đơn điệu tăng

- Hàm liên tục tron

Mọi hàm thỏa các tính chất trên đều có thể sử dụng làm hàm truyền trong mạng [2].

Các hàm thường được dùng trong mạng lan truyền ngược:

Hàm logistic

$$f(u) = \frac{1}{1 + e^{-u}} \quad \text{công thức 2.4}$$

Hàm hyperbol

$$h(u) = \frac{1 - e^{-u}}{1 + e^{-u}} \quad \text{công thức 2.5}$$

Hàm tang-hyperbol

$$\tanh(u) = \frac{e^u - e^{-u}}{e^u + e^{-u}} \quad \text{công thức 2.6}$$

Tuy nhiên, hàm logistic được sử dụng phổ biến nhất trong ba hàm trên. Khi các giá trị $\{z_1, z_2, \dots, z_N\}$ được tính, giá trị sai số trung bình bình phương E sẽ được xác định. Quá trình lan truyền ngược sẽ được tiến hành.

Lan truyền ngược: là quá trình cập nhật lại các trọng số mạng W dựa trên sai số trung bình bình phương. Gọi w_t là trọng số tại bước thứ t, công thức cập nhật trọng số là:

$$w_t = w_{t-1} + \Delta w_t \quad \text{công thức 2.7}$$

Δw_t được tính theo công thức 2.2, công thức này cần xác định giá trị:

$$\frac{\partial E}{\partial w} = \frac{\partial E}{\partial u} \times \frac{\partial u}{\partial w} = -\delta \times \frac{\partial u}{\partial w} \quad \text{công thức 2.8}$$

trong đó u là giá trị đưa vào hàm truyền $f(u)$ tương ứng ở mỗi nút.

Với mạng đang xét là mạng 3 lớp, tại nút xuất z theo qui tắc *chuỗi*:

$$\frac{\partial E}{\partial u} = \frac{\partial E}{\partial z} \times \frac{\partial z}{\partial u} \quad \text{công thức 2.9}$$

Đạo hàm của sai số trung bình bình phương và hàm logistic được tính:

$$\frac{\partial E}{\partial z} = z - t \quad \text{công thức 2.10}$$

$$\frac{\partial z}{\partial u} = -z(1 - z) \quad \text{công thức 2.11}$$

Vậy giá trị δ tại nút xuất z được tính:

$$-\delta^{out} = -\frac{\partial E}{\partial u} = -\frac{\partial E}{\partial z} \times \frac{\partial z}{\partial u} = (z - t) z(1 - z) \quad \text{công thức 2.12}$$

Trong công thức 2.8 giá trị $\frac{\partial u}{\partial w} = x_i$ (theo công thức 2.3) diễn tả sự thay đổi của u vào sự thay đổi trọng số w .

Tóm lại, giá trị $\frac{\partial E}{\partial w}$ tại nút xuất được tính:

$$\frac{\partial E}{\partial w} = \begin{cases} (z - t)z(1 - z) & \text{trọng ngưỡng} \\ (z - t)z(1 - z)y_i & \text{các nút ẩn } y_i \end{cases} \quad \text{công thức 2.13}$$

Tương tự cho nút ẩn thứ j :

$$\frac{\partial E}{\partial w} = \begin{cases} pb_j & \text{trọng ngưỡng} \\ pb_j x_i & \text{các nút ẩn } x_i \end{cases} \quad \text{công thức 2.14}$$

với $p = (z - t)z(1 - z)$; b_j là trọng số cung nối từ nút ẩn thứ j đến nút xuất.

Như vậy, khi quá trình lan truyền ngược thực hiện, các trọng số sẽ được cập nhật sao cho sai số trung bình bình phương có xu hướng giảm dần. Quá trình *lan truyền tiến* và *lan truyền ngược* được thực hiện xen kẽ nhiều lần cho đến khi đạt được giá trị sai số trung bình bình phương E mong muốn.

2.3.2.2. Các kỹ thuật cải tiến thuật toán lan truyền ngược

a. Khởi tạo và cố định tốc độ học (Fixed calculation of the learning rate) [5]:

Harry A.C. Eaton và Tracy L. Oliver đề nghị, tốc độ học và moment được khởi tạo theo công thức:

Tốc độ học:

$$\varepsilon = \frac{1.5}{\sqrt{N_1^2 + N_2^2 + \dots + N_m^2}} \quad \text{công thức 2.15}$$

Moment:

$$\alpha = 0.9$$

chia mẫu luyện thành m nhóm con theo đặc tính riêng (những mẫu tương tự gom vào một nhóm con), với N_i là số mẫu luyện trong nhóm con thứ i.

b. Giảm tốc độ học theo quá trình học (Decreasing learning rate) [5]:

Christian Darken và John Moody giới thiệu kỹ thuật tăng tốc độ học trong quá trình luyện. Kỹ thuật này gọi là “Tìm và Hội tụ” (Search-Then-Converge). Giả sử tốc độ học khởi tạo ban đầu là $\varepsilon(0)$, tại lần lặp thứ i: giá trị tốc độ học được cập nhật:

$$\varepsilon(i) = \frac{\varepsilon(0)}{1 + \frac{i}{r}} \quad \text{công thức 2.16}$$

với r là hằng số điều chỉnh tốc độ học.

Việc dùng kỹ thuật này cho phép đẩy nhanh tốc độ học, tuy nhiên việc chọn hằng số r tương ứng với dữ liệu luyện dựa trên phương pháp thử và sai.

c. Điều chỉnh tốc độ học theo mỗi mẫu luyện (learning rate adaptation for each training pattern) [5]:

J. Schmidhuber giới thiệu kỹ thuật điều chỉnh tốc độ học theo mẫu luyện vào năm 1989, kỹ thuật này không dùng hệ số moment. Vì vậy, tiếp tuyến trong mặt lỗi trong

quá trình luyện sẽ được sử dụng. Những giá trị trọng số được tìm bằng cách tính điểm 0 là điểm giao giữa mặt lỗi với mặt phẳng 0. Trong thực tế sẽ tồn tại một số mặt phẳng lỗi không bao giờ đạt đến mặt phẳng 0, vì vậy một giá trị hằng số E_{offset} (có giá trị nhỏ) được thêm vào nhằm đảm bảo tồn tại điểm 0 trên mặt phẳng lỗi.

$$\varepsilon(n) = \min \left(\frac{E_p - E_{\text{offset}}}{\|\nabla E_p\|^2}, \varepsilon_{\text{max}} \right) \quad \text{công thức 2.17}$$

$$\Delta w(n) = -\varepsilon(n) * \frac{\partial E_p}{\partial w} \quad \text{công thức 2.18}$$

$\varepsilon_{\text{max}} = 20.0$, theo J. Schmidhuber kỹ thuật này đảm bảo sẽ không mắc phải lỗi cực tiểu địa phương (khi $E_p \neq 0 \wedge \|\nabla E_p\| \approx 0$). Tuy nhiên, việc cập nhật rất lớn, điều này có thể làm ảnh hưởng đến toàn bộ mạng.

d. Tiến hóa tốc độ học (Evolutionary adapted learning rate) [5]:

R. Salomon sử dụng kỹ thuật tiến hóa đơn giản để điều chỉnh tốc độ học. Với một tập các giá trị tốc độ học ε (được tạo bằng cách tăng hay giảm giá trị ε_0 ở bước trước) chọn giá trị ε tốt nhất trong tập để dùng cho bước cập nhật kế tiếp. Các bước tiến hành trong kỹ thuật:

- Tạo 2 mạng như nhau và khởi tạo tốc độ học.
- Điều chỉnh trọng số của hai mạng theo công thức.

$$\Delta w(n) = -\varepsilon(n) * \frac{\frac{\partial E}{\partial w}}{\|\nabla E\|} \quad \text{công thức 2.19}$$

- Tính tổng lỗi cho hai mạng, chọn và khởi tạo hai mạng khác tương tự nhau, nếu tổng lỗi tăng lên với tốc độ học được khởi tạo lại. Trong trường hợp lỗi giảm, tiếp tục luyện hai mạng với tốc độ luyện tương ứng $\varepsilon(n) * \beta$ và $\varepsilon(n) * \frac{1}{\beta}$.

Kỹ thuật này thích hợp cho mạng lan truyền ngược trong việc điều chỉnh tốc độ học, tuy nhiên kỹ thuật này còn nhiều hạn chế:

- Thời gian luyện tăng gấp đôi.
- Không phù hợp với mạng đã được luyện.

e. Điều chỉnh tốc độ học bằng thay đổi tín hiệu gradient (Learning rate adaptation by sign changes) [5]:

Các kỹ thuật cải tiến giới thiệu ở trên được phân vào nhóm *điều chỉnh tốc độ học toàn phần* (Global learning rate adaptation). Kỹ thuật *điều chỉnh tốc độ học bằng thay đổi tín hiệu* được xem là kỹ thuật cải tiến tốt nhất [5] trong nhóm *điều chỉnh tốc độ học địa phương* (Local learning rate adaptation).

Kỹ thuật này dựa trên ý tưởng mỗi trọng số trong mạng sẽ được cập nhật với tốc độ học khác nhau. Kỹ thuật này sẽ khảo sát hai giá trị cuối trong mức giảm gradient, tốc độ học sẽ thay đổi theo tín hiệu này.

Thuật toán được mô tả:

- Khởi tạo ε_{ij} với một giá trị đủ nhỏ.
- Tốc độ học được điều chỉnh:

$$\varepsilon_{ij}(n) = \varepsilon_{ij}(n-1) * u, \quad \text{if } \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}(n) * \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}(n-1) \geq 0 \quad \text{công thức 2.20}$$

$$\varepsilon_{ij}(n) = \varepsilon_{ij}(n-1) * d, \quad \text{if } \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}(n) * \frac{\partial E}{\partial w_{ij}}(n-1) \leq 0 \quad \text{công thức 2.21}$$

- Cập nhật trọng số.

$$\Delta w_{ij}(n) = -\varepsilon_{ij}(n) * \left(\frac{\partial E}{\partial w_{ij}} + \alpha * \Delta w_{ij}(n-1) \right) \quad \text{công thức 2.22}$$

với $u \in [1.1, 1.3]$ và $d \in [0.7, 0.9]$

Các kỹ thuật cải tiến trong nhóm này (Local learning rate adaptation) (dựa trên sai số thử - sai số luyện và tốc độ nhận dạng):

- Điều chỉnh tốc độ học bằng thay đổi tín hiệu (Learning rate adaptation by sign changes).
- SuperSAB.
- Quickprop.
- RPROP.
- Backprop + kỹ thuật giảm tốc độ học (Decreasing learning rate).
- Delta-Bar-Delta.

Với cùng một bộ dữ liệu luyện và thử, các kỹ thuật trên có kết quả so sánh như Bảng 2.3.

Bảng 2.3. So sánh các kỹ thuật cải tiến thuật toán lan truyền ngược [5]

Thuật toán	<i>Tập luyện</i>		<i>Tập thử</i>	
	Lỗi	Tốc độ	Lỗi	Tốc độ
Learning rate adaptation by sign changes	21.50	99.60	96.65	98.45
SuperSAB	27.90	99.55	105.31	98.42
Quickprop	29.20	99.60	110.91	98.25
RPROP	25.99	99.58	120.73	98.02
Backprop + (Decreasing learning rate)	44.20	99.20	126.84	97.90
Delta-Bar-Delta	51.60	99.20	110.64	98.37
Backprop	50.30	99.13	137.63	97.58

f. Ngăn lỗi bão hòa (Error Saturation Prevention) [4]:

Thuật toán lan truyền ngược với phương pháp giảm gradient được giới thiệu ở trên đã có nhiều ưu điểm trong việc giải quyết các bài toán phân lớp và nhận dạng, tuy nhiên phương pháp này còn một số vấn đề sau:

- Quá trình học thường rơi vào những cực tiểu địa phương.

- Tốc độ học thường chậm.

Trong các nghiên cứu để tăng tính hiệu quả của việc học trong mạng nơron, người ta đã phát hiện ra rằng để tăng hiệu quả việc học thì cần phải ngăn chặn hiện tượng bão hòa sớm trong quá trình học. Hiện tượng bão hòa sớm là hiện tượng kết quả xuất luôn có giá trị lỗi cao trong giai đoạn đầu quá trình học (đây cũng là nguyên nhân làm cho quá trình hội tụ trong việc học trở nên chậm). *Lỗi bão hòa* là một trong những nguyên nhân chính gây nên hiện tượng bão hòa sớm. *Lỗi bão hòa* là hiện tượng các nút trên mạng sẽ có các kết xuất gần tiến đến các giá trị 0 hay 1 nhưng lại không đúng với kết quả như mong muốn cũng như kết xuất thực sự.

Theo công thức 2.2 và 2.13:

$$\Delta w_t = -\varepsilon * \frac{\partial E}{\partial w} + \alpha * \Delta w_{t-1} \quad \text{công thức 2.23}$$

$$\frac{\partial E}{\partial w} = \begin{cases} (z-t)z(1-z) & \text{trọng ngưỡng} \\ (z-t)z(1-z)y_i & \text{các nút ẩn } y_i \end{cases} \quad \text{công thức 2.24}$$

với t là giá trị đầu ra mẫu luyện, z là giá trị dự đoán.

Với công thức trên khi z càng tiến đến 0 hay 1 thì dù cho sai số $(z - t)$ có đạt được một giá trị nào đi nữa thì Δw_t cũng tiến đến 0 (trạng thái bão hòa, khi $z \approx t$). Như vậy khi có lỗi bão hòa xuất hiện thì giá trị trọng số sẽ được cập nhật một lượng rất ít làm cho quá trình hội tụ chậm đi.

Cho nên việc giải quyết lỗi bão hòa sẽ làm cho tốc độ hội tụ của quá trình học tăng lên cũng như không rơi vào cực tiểu địa phương [4].

Để ngăn chặn lỗi bão hòa xảy ra, năm 2001 một nhóm tác giả ở Đại học Quốc gia Đài Loan đã đề nghị một công thức:

$$ESP(z_i) = \alpha(z_i - 0.5)^n \quad \text{công thức 2.25}$$

với α là hệ số tỉ lệ, n là một hằng số.

Công thức này sẽ được thêm vào công thức 2.13, tại nút xuất như sau:

$$\frac{\partial E''}{\partial w} = \begin{cases} (z-t)[z(1-z) + ESP(z)] \\ (z-t)[z(1-z) + ESP(z)]y_j \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{trọng ngưỡng} \\ \text{các nút ẩn } y_i \end{array} \quad \text{công thức 2.26}$$

Ảnh hưởng của phương pháp ESP lên sai số trung bình bình phương E:

Sai số trung bình bình phương:

$$E = \frac{1}{2} * \frac{\sum_{n=1}^N (z_n - \hat{t}_n)^2}{N} \quad \text{công thức 2.27}$$

Biến thiên trọng số bước thứ t:

$$\Delta w_t = -\varepsilon * \frac{\partial E}{\partial w} + \alpha * \Delta w_{t-1} \quad \text{công thức 2.28}$$

với:

$$\frac{\partial E}{\partial w} = \begin{cases} (z-t)z(1-z) \\ (z-t)z(1-z)y_i \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{trọng ngưỡng} \\ \text{các nút ẩn } y_i \end{array} \quad \text{công thức 2.29}$$

Khi đưa công thức ESP vào, tại nút xuất:

$$\frac{\partial E''}{\partial w} = \begin{cases} (z-t)[z(1-z) + ESP(z)] \\ (z-t)[z(1-z) + ESP(z)]y_j \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{trọng ngưỡng} \\ \text{các nút ẩn } y_i \end{array} \quad \text{công thức 2.30}$$

Khi đó:

$$\frac{\partial E''}{\partial w} = \frac{\partial E}{\partial w} + \frac{\partial E'}{\partial w} \quad \text{công thức 2.31}$$

hay: $E'' = E + E'$

với:

$$\frac{\partial E'}{\partial w} = \begin{cases} (z-t)ESP(z) \\ (z-t)ESP(z)y_i \end{cases} \quad \begin{array}{l} \text{trọng ngưỡng} \\ \text{các nút ẩn } y_i \end{array} \quad \text{công thức 2.32}$$

Lấy tích phân (đơn giản hóa không xét trọng ngưỡng):

$$E' = -\alpha t \left[(-0.5)^n \ln z + \sum_{h=0}^{n-1} C_{h+1}^n z^{h+1} \frac{1}{h+1} z^{h+1} (-0.5)^{n-h-1} \right] \\ - \alpha(1-t) \left[(0.5)^n \ln(1-z) + \sum_{h=0}^{n-1} C_{h+1}^n \frac{1}{h+1} (z-1)^{h+1} (0.5)^{n-h-1} \right] \\ + 2t(1-t) - 2$$

công thức 2.33

Không mất tính tổng quát, giả sử hàm ESP như sau:

$$ESP(z) = 4(z - 0.5)^2$$

Khi đó sai số trung bình bình phương được tính:

$$E'' = \frac{1}{2} \sum_i^N (t-z)^2 + \sum_i^N [-2(z-t)^2 - t \ln z - (1-t) \ln(1-z)] \\ = \sum_i^N [-1.5(z-t)^2 + t \ln\left(\frac{1}{z}\right) + (1-t) \ln\left(\frac{1}{1-z}\right)]$$

công thức 2.34

theo công thức 2.28 với phần thêm ESP:

$$E' = [-2(z-t)^2] + \left[t \ln\left(\frac{1}{z}\right) + (1-t) \ln\left(\frac{1}{1-z}\right) \right] \\ = \text{OFFSET} + \text{Distance_Entropy}$$

công thức 2.35

trong công thức trên có thể chia thành 2 thành phần:

Distance_Entropy: phần sau của công thức có thể xem như khoảng cách Entropy vì:

- $t \cdot \ln(1/z) + (1-t) \cdot \ln(1/(1-z))$ là khoảng cách Entropy đã được định nghĩa [4].

- Đây chính là sai số giữa giá trị mong muốn và giá trị ước tính qua mạng nơron [4].

Với cách tính như trên, khoảng cách Entropy sẽ là $t \cdot \ln(1/z) \gg 0$ khi $z \rightarrow 0$ và $(1-t) \cdot \ln(1/(1-z)) \gg 0$ khi $z \rightarrow 1$. Ví dụ, khi $t = 1$, khoảng cách Entropy là $\ln(1/z)$ giá trị này lớn khi z chưa tiến đến 1, khi $z = 1$ khoảng cách Entropy = 0. Vì vậy, khoảng

cách Entropy sẽ ảnh hưởng lên quá trình học của mạng nơron (điều kiện khi lỗi bão hòa xuất hiện).

Giá trị OFFSET góp phần làm cho việc học của mạng tốt hơn cũng như góp phần làm tăng khả năng ngăn chặn lỗi bão hòa xảy ra [4].

Tương tự tại nút xuất của mạng, tại các nút ẩn hàm ESP cũng được đưa vào nhưng có một chút thay đổi:

$$\frac{\partial E}{\partial w} = \begin{cases} b_j(z-t)[z(1-z) + cESP(z)] & \text{trọng ngưỡng} \\ b_j(z-t)[z(1-z) + cESP(z)]x_i & \text{các nút ẩn } y_i \end{cases} \quad \text{công thức 2.36}$$

c là hằng số dương nhỏ hơn 1 (thông thường: 0.01).

Heuristics ấn định thông số hàm ESP

Phân quan trọng trong công thức $ESP(z_i) = \alpha(z_i - 0.5)^n$ của phương pháp ngăn lỗi bão hòa là việc lựa chọn giá trị các hằng số α và n . Theo sự phân tích sự phân tán của dữ liệu thực nghiệm thì α thường có giá trị trong khoảng (0, 1). Việc xác định các giá trị được tổng kết như sau:

- Khi sự hội tụ của việc học không rõ ràng, thì cần giảm giá trị n xuống và tăng α lên.
- Khi sự hội tụ tốt nhưng thiếu khả năng tổng quát hóa thì cần giảm giá trị α đến làm giảm ảnh hưởng hàm ESP, nếu vẫn còn hiện tượng trên thì tăng giá trị n .

Như vậy, càng ngày thuật toán lan truyền ngược càng được sửa đổi và hoàn thiện về khả năng dự đoán cũng như tốc độ học như các cải tiến như trình bày ở trên.

2.3.3. Ưu điểm

Việc sử dụng mạng nơron có nhiều ưu điểm: có thể được áp dụng rộng rãi, đặc biệt cho những vấn đề phức tạp, kể cả dữ liệu phi tuyến; có khả năng học các dữ liệu đầu vào và tự điều chỉnh trọng số mạng để thiết lập mối liên quan nhân-quả từ đó dự đoán chính xác về “nhân” hay “quả”; không đòi hỏi dữ liệu đầu vào phải thật đầy đủ ...

2.3.4. Hạn chế

Mặc dù có nhiều ưu điểm trong khả năng học và xử lý các dạng dữ liệu phức tạp, mạng nơron vẫn còn hạn chế trong việc biểu diễn tri thức và khả năng suy diễn.

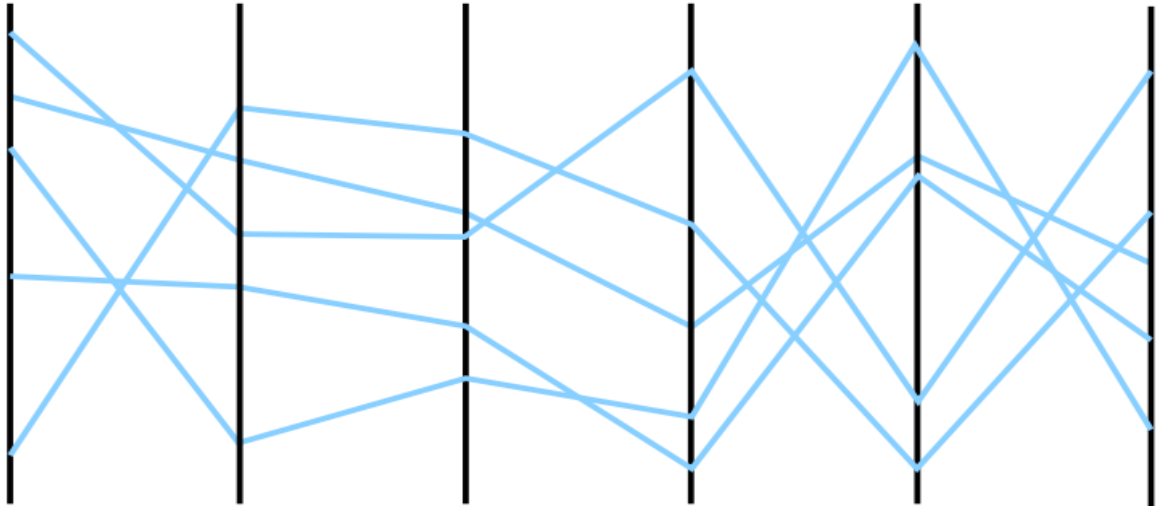
Ngoài ra việc ánh xạ và quá trình học trong mạng nơron diễn ra ngoài khả năng kiểm soát của người lập trình, vì vậy nó trở nên phức tạp và khó hiểu.

2.4. Tọa độ song song

2.4.1. Khái niệm

Tọa độ song song 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 (Visualization).

Tọa độ song song [8, 9] đã và đang được nghiên cứu trong nhiều năm qua và là một kỹ thuật trực quan phổ biến cho dữ liệu đa biến.



Hình 3.5. Tọa độ song song [9]

Các thiết kế (Hình 3.5) với các đường được mô tả các biến giao nhau với trục song song và có thể được sử dụng cho các phân tích của nhiều tính chất của dữ liệu đa biến [9, 12].

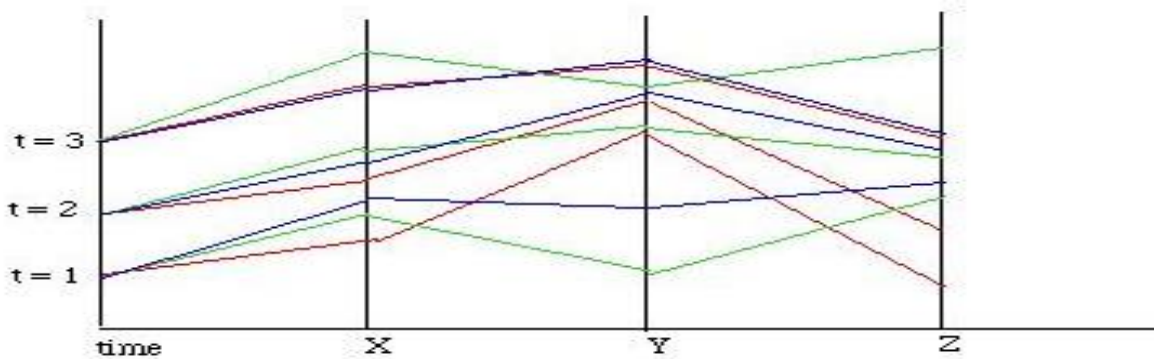
Trong suốt 20 năm qua kỹ thuật tọa độ song song đã tập trung vào nhiều công trình nghiên cứu và chủ yếu trong cộng đồng thông tin trực quan mặc dù cũng đã được áp

dụng trong khoa học trực quan và phân tích thị giác [11], ứng dụng trong nhiều lĩnh vực như toán học, thống kê, tin sinh học, y học, dược học.

Kỹ thuật này cũng được tích hợp trong một số ngôn ngữ như Python, R, C#, ... và các frameworks có sẵn tạo ra một số lượng lớn người sử dụng.

2.4.2. Cấu trúc

Kỹ thuật tọa độ song song thực chất chỉ là đồ thị ở dạng thanh (Hình 3.6), trong đó có N trục Y với các miền giá trị khác nhau trải đều trên trục X , tại một thời điểm giá trị trên các trục Y được nối lại với nhau để biểu diễn mối quan hệ giữa các thành phần trên các trục Y .



Hình 3.6. Kỹ thuật tọa độ song song biểu diễn mối quan hệ giữa time và X

2.4.3. Ưu nhược điểm của tọa độ song song

Ưu điểm của tọa độ song song

Kỹ thuật tọa độ song song ảnh hưởng đến trực quan bởi nhiều cách; có thể phân loại thành ba loại khác nhau như sau:

Tính toàn vẹn của kết quả: Nó có nghĩa là tổ hợp khác nhau của các kết quả đều có thể được trình bày. Nhiều chiều thông tin liên quan với nhau có thể trình bày tất cả cùng nhau trong một không gian giới hạn. Để xem dữ liệu đa biến, sự hỗ trợ của phép nhìn liên tục và so sánh của nhiều hơn một cặp biến cho hiển thị biến đổi với chuỗi liên kết là cần thiết. Sự hỗ trợ này đơn giản được cung cấp bởi kỹ thuật tọa độ song song trong hầu hết các ứng dụng [16].

Khả năng kết nối của kết quả: Nó có nghĩa là mối quan hệ giữa các kết quả có thể được điều tra một cách dễ dàng. Xu hướng dữ liệu có thể thấy rõ.

Hậu quả của kết quả : Nó có nghĩa rằng kỹ thuật này sẽ cung cấp cho các cơ sở mới. Xử lý thống nhất đa chiều là nhiệm vụ thăm dò quan trọng [15]. Người dùng có thể tương tác với dữ liệu trong nhiều cách. Kỹ thuật này sẽ rất hữu ích nhờ sự tương tác và gia tăng quá trình thu thập kiến thức [15].

Bởi vì các chiều được hiển thị trên các trục tọa độ song song, và tất cả các trục được thống nhất một khoảng cách trên đường ngang, một cách vuông góc, mỗi điểm tương ứng với giao điểm của nhiều đường với trục tọa độ ở giá trị của các điểm dữ liệu. Khi nhìn vào mô hình mẫu tạo ra bởi nhiều đường, đặc tính đặc biệt của dữ liệu có thể được phát hiện. Ví dụ, nếu tất cả biến được xếp trong không gian, thì tất cả đường giao với nhau giữa các trục dọc tại các điểm cụ thể. Do đó, một đường có thể được hình dung trong không gian là một tập hợp các điểm giữa các trục. Điều này dẫn đến một hệ quả kép giữa đường thẳng và điểm và cũng là một ưu điểm khác của kỹ thuật này. Bằng cách sử dụng công nghệ tương tác như brushing, outlining và clustering, đặc tính thống kê có thể được nhìn nhận.

Nhược điểm của tọa độ song song

Mặc dù kỹ thuật tọa độ song song là một kỹ thuật trực quan phổ biến được sử dụng để biểu diễn dữ liệu đa chiều và đa biến [13] nhưng vẫn có hai sự cố kỹ thuật chính trong kỹ thuật này [14].

Đầu tiên, những hạn chế bắt đầu xuất hiện đối với tập dữ liệu đa biến kích thước trung bình. Trong trường hợp này, việc hiển thị gặp vấn đề với tình trạng quá tải "Over-plotting" vốn là vấn đề bé tấc. Kết quả của nó là một hình ảnh quá lộn xộn không thể phân tích bất kỳ xu hướng hoặc cấu trúc nào do các điểm giao nhau dày đặc. Sự hạn chế này cho thấy rằng cấu trúc vốn có được ẩn là một kết quả hỗn độn [14].

Về nhược điểm này, thao tác hiển thị trên tọa độ song song một cách trực tiếp, gián tiếp hoặc cả hai có thể được thực hiện. Các nghiên cứu sâu hơn về phương pháp chuyên biệt cần thực hiện, để xử lý các dữ liệu còn thiếu trong tọa độ song song.

Kỹ thuật tọa độ song song là một phương pháp được sử dụng trong nhiều năm, kết quả là có nhiều nhà nghiên cứu đã đưa ra nhiều giải pháp khá sâu, tuy nhiên, hiện tại vấn đề đặt ra là các kiến thức về lĩnh vực này không nhiều và làm sao để tổng hợp các kiến thức đó kết hợp chúng với nhau [15].

Johansson, J. et al. đã đưa ra một giải pháp để xây dựng các phân nhóm và tận dụng cấu trúc có độ chính xác cao để có được một cái nhìn tổng quan tốt hơn. Để chống lại sự lộn xộn họ tạo ra cấu trúc có thể chuyển giao chức năng đó các vùng khác nhau và các đặc tính có thể được nhân mạnh [14].

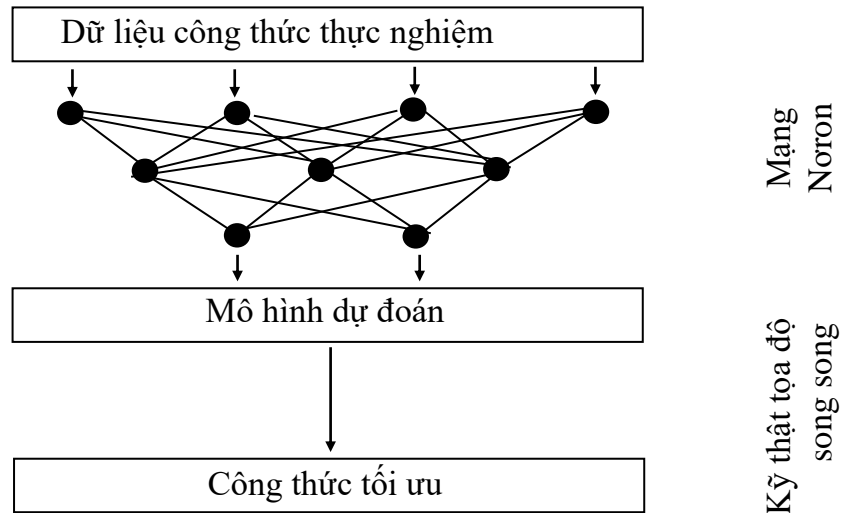
Những các khác được sử dụng để thăm dò, và tương tự như phương pháp trước đây được mô tả là để thực hiện một phân nhóm ban đầu của dữ liệu, thay vì một lần, mỗi phân nhóm được quan sát riêng biệt [14].

Ngoài ra, các thuật toán được ứng dụng để lọc ra các dữ liệu không thích hợp. Tất cả các phương pháp được công nhận rằng chúng có thể được sử dụng để giảm sự lộn xộn [16].

Thứ hai, đặt sang vấn đề lộn xộn qua một bên, một điều có thể nhận ra dễ dàng là cấu hình các trục song song ngăn việc phân tích tương quan giữa tất cả các trục ngoại trừ hai trục liền kề [14]. Hệ quả là, việc phân tích các dữ liệu chỉ cho biết một phần (tập hợp con) các mối quan hệ giữa các biến trong dữ liệu. Nhược điểm là các trục tương ứng không xuất hiện bên cạnh nhau, do đó các mối quan hệ có ý nghĩa có thể không được chú ý [15], trong khi đó việc kiểm tra tất cả các tổ hợp có thể tốn thời gian và không hiệu quả.

Đối với hạn chế này, các phương pháp đã được cố gắng áp dụng để hiển thị các thuộc tính và cấu trúc của các tập hợp con, tiếc là nó vẫn không thể để rà soát các mối quan hệ giữa các cặp biến [14]. Thực tế, một số kỹ thuật khác như tọa độ song song tròn được đưa ra để giải quyết vấn đề này.

2.5. Kết hợp mạng nơron và tọa độ song song



Hình 3.7. Minh họa nguyên lý hoạt động của chương trình

Theo Hình 3.7, dữ liệu thực nghiệm được đưa vào phần mềm và qua quá trình luyện mạng nơron ta được mô hình hình. Từ đó dùng kỹ thuật tọa độ song song phân tích mối liên quan nhân-quả cũng như tối ưu hóa công thức.

Khi luyện, kiểm tra mạng với nhóm luyện và nhóm thử, mô hình được thiết lập từ nhóm luyện sẽ được dùng để dự đoán các tính chất của công thức trong nhóm thử. Thông thường phương pháp dùng đánh giá khả năng của mạng là dùng giá trị R^2 , hai giá trị R^2 luyện và R^2 thử được tính theo công thức 2.37. Giá trị của R^2 càng cao, mô hình dữ liệu càng tương thích [1,17].

$$R^2 = \left(1 - \frac{ESS}{TSS}\right) 100 = \left(1 - \frac{\sum_1^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_1^n (y_i - \bar{y})^2}\right) 100 \quad \text{công thức 2.37}$$

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;

Thông thường giá trị R^2 luyện $> 90\%$ và giá trị R^2 thử $> 70\%$ thì mô hình có thể chấp nhận được. Giá trị R^2 thử càng tiến tới 100 thì khả năng dự đoán của mô hình càng tốt.

Phương pháp này được chọn trong quá trình cài đặt để đánh giá độ chính xác của chương trình.

CHƯƠNG 3. CHƯƠNG TRÌNH ỨNG DỤNG

3.1. Yêu cầu

Chương trình ứng dụng phải giải quyết được các vấn đề sau:

- Thiết lập được mối quan hệ nhân-quả giữa các biến độc lập x_i và các biến phụ thuộc y_i từ dữ liệu thực nghiệm đưa vào với kỹ thuật mạng nơron. Tính sai số trung bình bình phương R^2 để đánh giá khả năng dự đoán của mô hình. Dự đoán được giá trị của các biến phụ thuộc y từ giá trị các biến độc lập x .
- Cho người dùng đưa ra yêu cầu về tính chất, giá trị của các biến phụ thuộc y , từ đó, chương trình phải tối ưu các biến độc lập x .

Ngoài ra chương trình cho thấy được mối liên quan nhân-quả giữa biến x và y theo mô hình trực quan.

3.2. Kỹ thuật trong cài đặt

Chương trình ứng dụng sử dụng kết hợp kỹ thuật mạng nơron và kỹ thuật tọa độ song song tối ưu hóa công thức và quy trình.

Thiết lập mô hình nhân-quả: sử dụng hai kỹ thuật:

- Mô hình mạng lan truyền ngược có sửa đổi, cải tiến.
- Mô hình kỹ thuật tọa độ song song và mạng nơron.

Khi thiết lập mô hình nhân-quả từ tập dữ liệu luyện, người sử dụng chọn mô hình trên và các thông số tương ứng. Tập dữ liệu thử được chọn trực tiếp trên tập dữ liệu đưa vào bằng hai cách: phân trăm mẫu luyện (được chọn ngẫu nhiên) hoặc chọn trực tiếp.

Kỹ thuật tọa độ song song: mạng nơron và tọa độ song song tối ưu hóa công thức và quy trình.

Mạng nơron:

Thuật toán lan truyền ngược cải tiến

Chương trình sử dụng mạng lan truyền ngược dạng 3 lớp: 1 lớp nhập - 1 lớp ẩn - 1 lớp xuất. Tập N mẫu thử có dạng $\{(X,Y)\} = \{x_1, x_2, \dots, x_k; y_1, y_2, \dots, y_l\}^{(n)}$, với $n = 1, 2, \dots, N$. Mỗi giá trị biến phụ thuộc sẽ được luyện riêng biệt (1 nút mạng trong lớp xuất), mạng sẽ luyện 1 lần cho 1 biến phụ thuộc hoặc luyện 1 lần cho tất cả các biến phụ thuộc. Các giá trị trọng số mạng sẽ tương ứng cho từng biến phụ thuộc.

Thuật toán chính là thuật toán lan truyền ngược với một số biến đổi:

- Tốc độ học và các thông số mạng thay đổi theo quá trình luyện.
- Thay đổi một số cách tính trong quá trình lan truyền ngược nhằm ngăn lỗi bão hòa [11].

Thuật toán Backpropagation cải tiến: (cài đặt trong chương trình)

Trong thuật toán backpropagation dùng *kỹ thuật ngăn lỗi bão hòa* - ngăn chặn hiện tượng bão hòa sớm và cải tiến tốc độ - và *kỹ thuật điều chỉnh tốc độ học bằng thay đổi tính hiệu gradient*.

Thuật toán được trình bày với N mẫu luyện, Ins biến độc lập (Ins nút nhập), $Outs$ biến phụ thuộc (để đơn giản cho $Outs = 1$, mỗi biến phụ thuộc tương ứng với một tập trọng số luyện khác nhau, $Outs$ nút xuất) và Hids nút ẩn:

Bước 1: khởi tạo các giá trị trọng số và thông số mạng:

Các trọng số được khởi tạo ngẫu nhiên trong đoạn $[-0.05; 0.05]$

Ánh xạ các giá trị biến độc lập vào $[0.1; 0.9]$ theo công thức:

$$T_{ar} = T_{\min} + \left(\frac{V_{al} - V_{\min}}{V_{\max} - V_{\min}} (T_{\max} - T_{\min}) \right) \quad \text{công thức 3.1}$$

với V_{\max} và V_{\min} là các giá trị thô cực đại, cực tiểu của các biến số x, y và $T_{\max} = 0.9, T_{\min} = 0.1$.

Bước 2: lan truyền tiến:

Với mạng 3 lớp 1 *in* - 1 *hid* - 1 *out* tính giá trị tại các nút dựa trên trọng số. Giả sử tại một nút mạng có giá trị xuất là z_j , thì: $z_j = f(u)$

với $u = x_1 \cdot w_{1j} + x_2 \cdot w_{2j} + \dots + x_n \cdot w_{nj} + w_0$ (w : trọng số)

hàm truyền f : người sử dụng chọn một trong 3 hàm

Hàm logistic

$$f(u) = \frac{1}{1 + e^{-u}}$$

Hàm hyperbol

$$h(u) = \frac{1 - e^{-u}}{1 + e^{-u}}$$

Hàm tang-hyperbol

$$\tanh(u) = \frac{e^u - e^{-u}}{e^u + e^{-u}}$$

Bước 3: lan truyền ngược (sử dụng phương pháp ngăn lỗi bão hòa):

Cập nhật lại trọng số dựa trên sai số trung bình bình phương. Quá trình lan truyền ngược dùng kỹ thuật ngăn lỗi bão hòa và điều chỉnh tốc độ học giúp tăng khả năng học, dự đoán và giảm thời gian hội tụ của quá trình học.

Bước 4: nếu sai số trung bình bình phương bước thứ t : E_t nhỏ hơn E_{t-1} thì lưu lại giá trị trọng số, qua bước 5.

Giảm tốc độ học xuống, nếu E_t tăng liên tục vượt một số lần nhất định thì E_t sẽ được lấy lại giá trị tốt nhất cùng với trọng số tương ứng (các hệ số tốc độ học được sử dụng tiếp tục).

Bước 5: nếu sai số trung bình bình phương $E \geq 0.0001$ hay số lần lặp chưa đến ngưỡng ấn định: lặp lại bước 2;

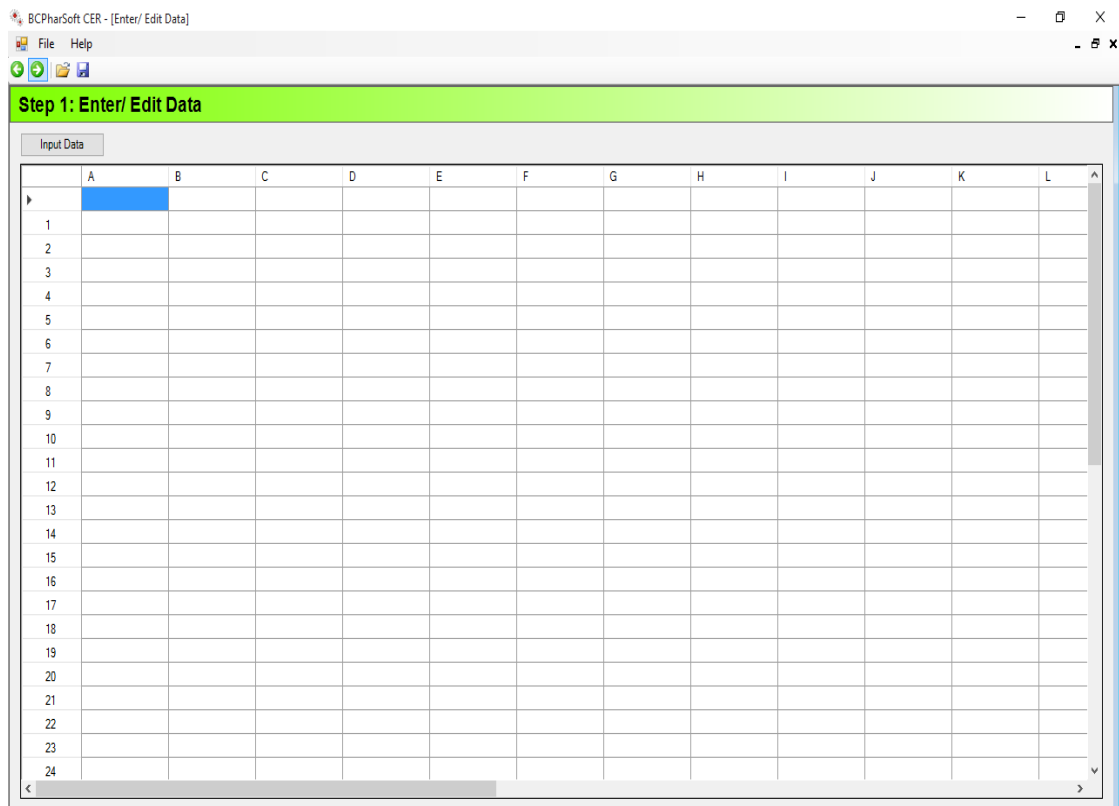
nếu không: thoát ra và xuất kết quả dự đoán trên dữ liệu luyện, kết quả xuất ra được ánh xạ trở về không gian ban đầu.

$$Exp = V_{\min} + \left(\frac{Act - T_{\min}}{T_{\max} - T_{\min}} (V_{\max} - V_{\min}) \right) \quad \text{công thức 3.2}$$

với V_{\max} và V_{\min} là các giá trị thô cực đại, cực tiểu của biến, và $T_{\max}=0.9$, $T_{\min} = 0.1$, Act là giá trị kết xuất thực của mạng và Exp là giá trị cần tìm của biến phụ thuộc.

3.3. Chương trình máy tính

Giao diện của chương trình (Hình 3.8):



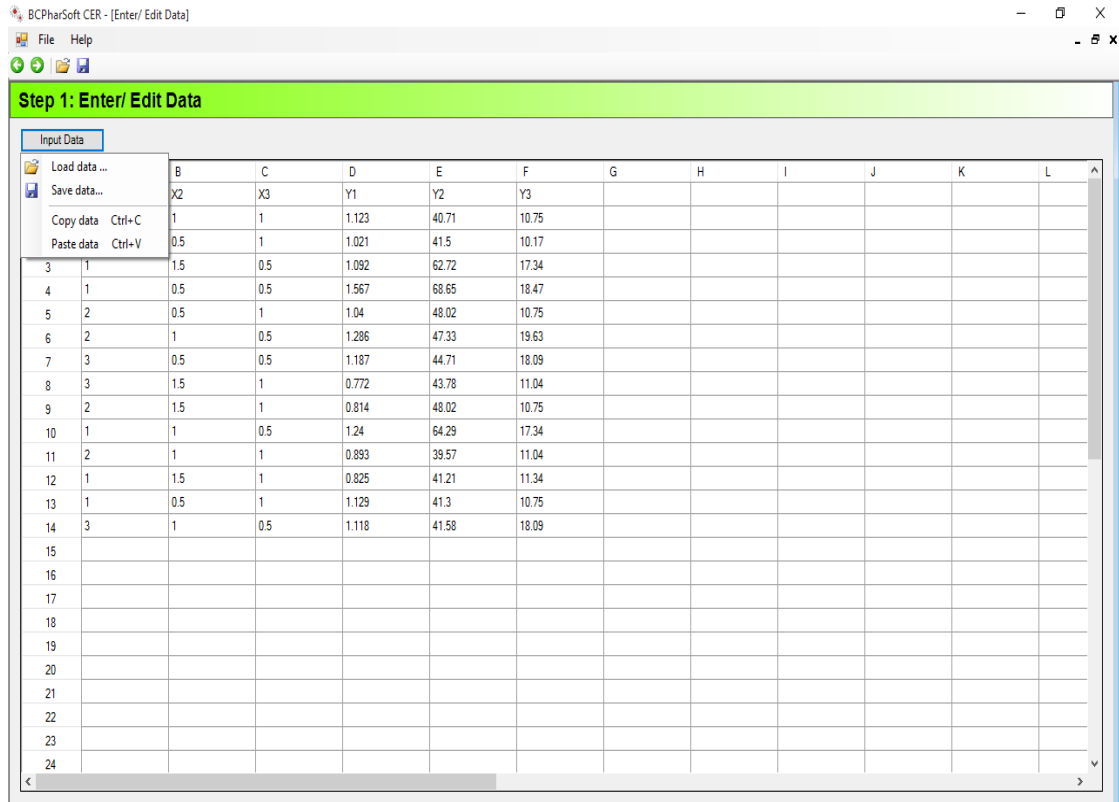
Hình 3.8. Giao diện chính của chương trình

Chương trình gồm 5 bước thực hiện chính như sau:

- Bước 1: Nhập bộ dữ liệu thực nghiệm (Hình 3.9).
- Bước 2: Xác định các biến độc lập và phụ thuộc (Hình 3.10).

- Bước 3: Dùng NN xây dựng mô hình dự đoán (Hình 3.11).
- Bước 4: Xác định mối liên quan nhân-quả (Hình 3.12).
- Bước 5: Dùng tọa độ song song tìm công thức tối ưu (Hình 3.13).

Bước 1: Nhập bộ dữ liệu thực nghiệm

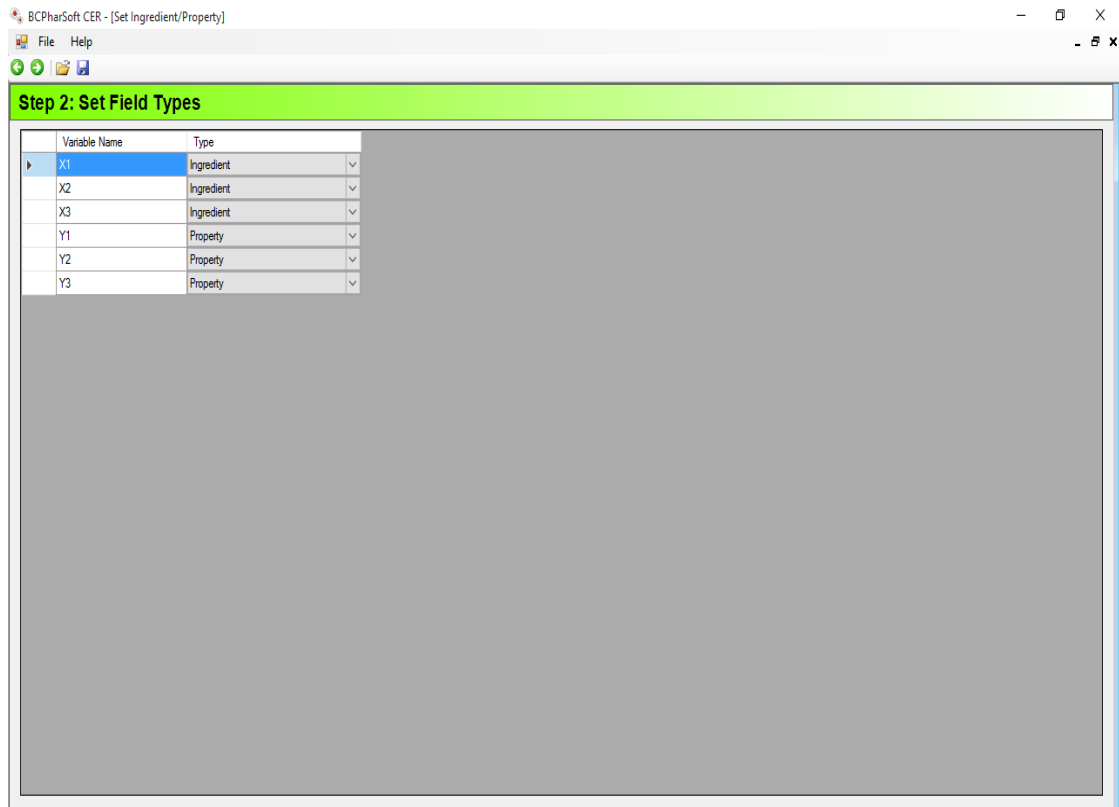


Hình 3.9. Màn hình nhập bộ dữ liệu thực nghiệm

Chương trình hỗ trợ nhập bộ dữ liệu thực nghiệm bằng 3 cách:

- Nhập trực tiếp từ bàn phím.
- Mở từ tập tin MS Excel.
- Sao chép từ chương trình MS Excel.

Bước 2: Xác định các biến độc lập và phụ thuộc.

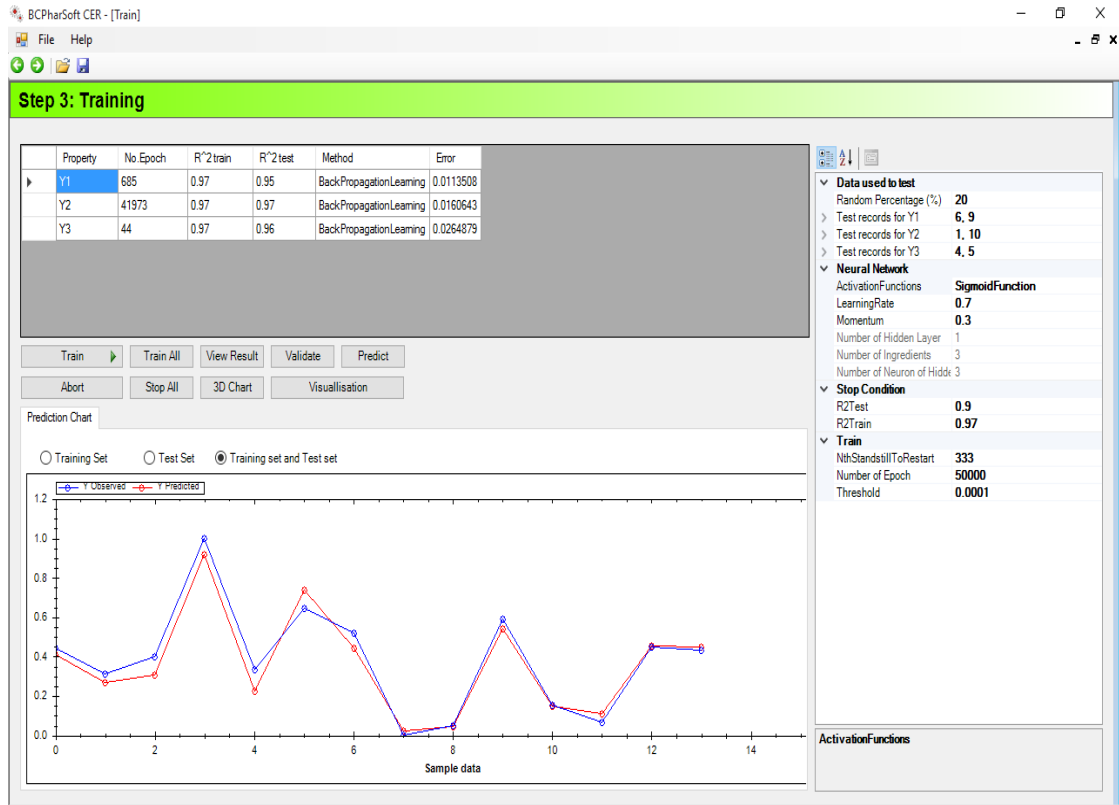


Hình 3.10. Màn hình xác định các biến độc lập và phụ thuộc

Chương trình đã đặt mặc định, cho phép hỗ trợ người xác định biến 1 cách tự động:

- Các tên biến bắt đầu bằng chữ x là các biến độc lập.
- Các tên biến bắt đầu bằng chữ y là các biến phụ thuộc.

Bước 3: Dùng NN xây dựng mô hình dự đoán.



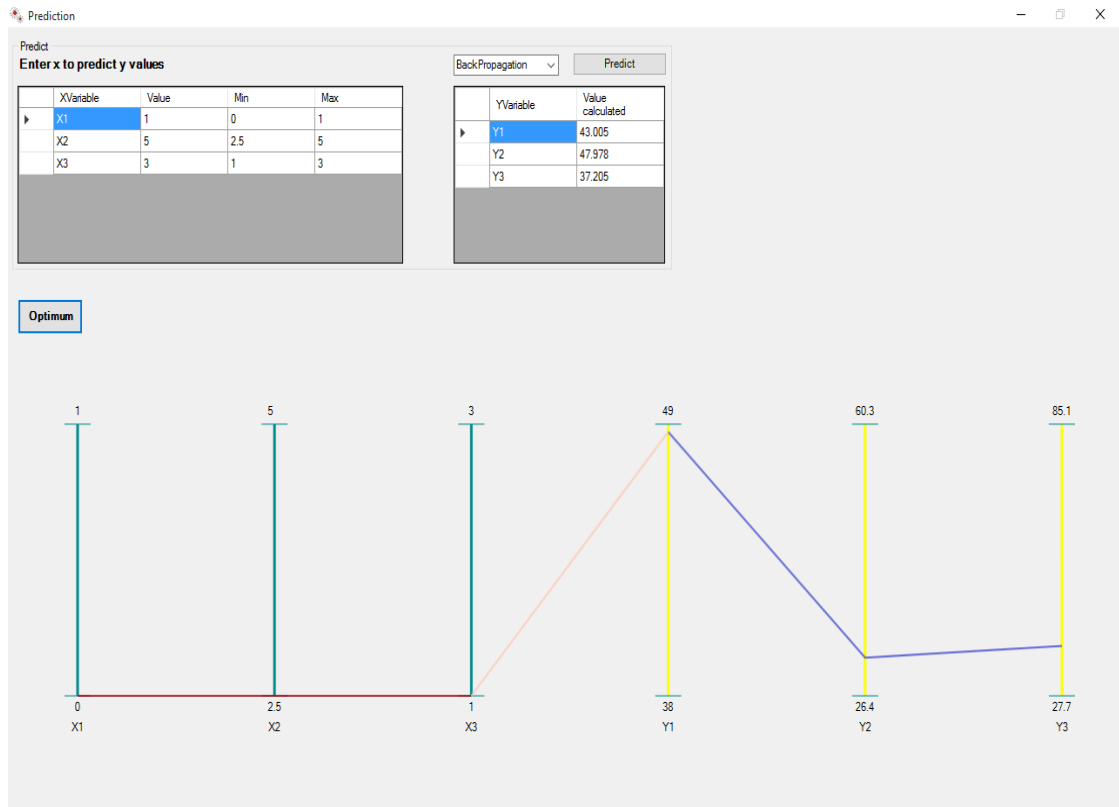
Hình 3.11. Màn hình dùng NN xây dựng mô hình dự đoán

Sau khi đã cài đặt các tham số cần thiết cho thuật toán, người dùng có thể chọn từng biến phụ thuộc, sau đó chọn thao tác **Train** để chạy thuật toán hoặc chọn thao tác **Train All** để thực hiện trên tất cả các biến phụ thuộc.

Trong quá trình thực hiện thuật toán:

- **Biểu đồ dự đoán** so sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán phần mềm (nếu mô hình dự đoán tốt thì 2 đường trùng khớp nhau).

Bước 4: Xác định mối liên quan nhân-quả.

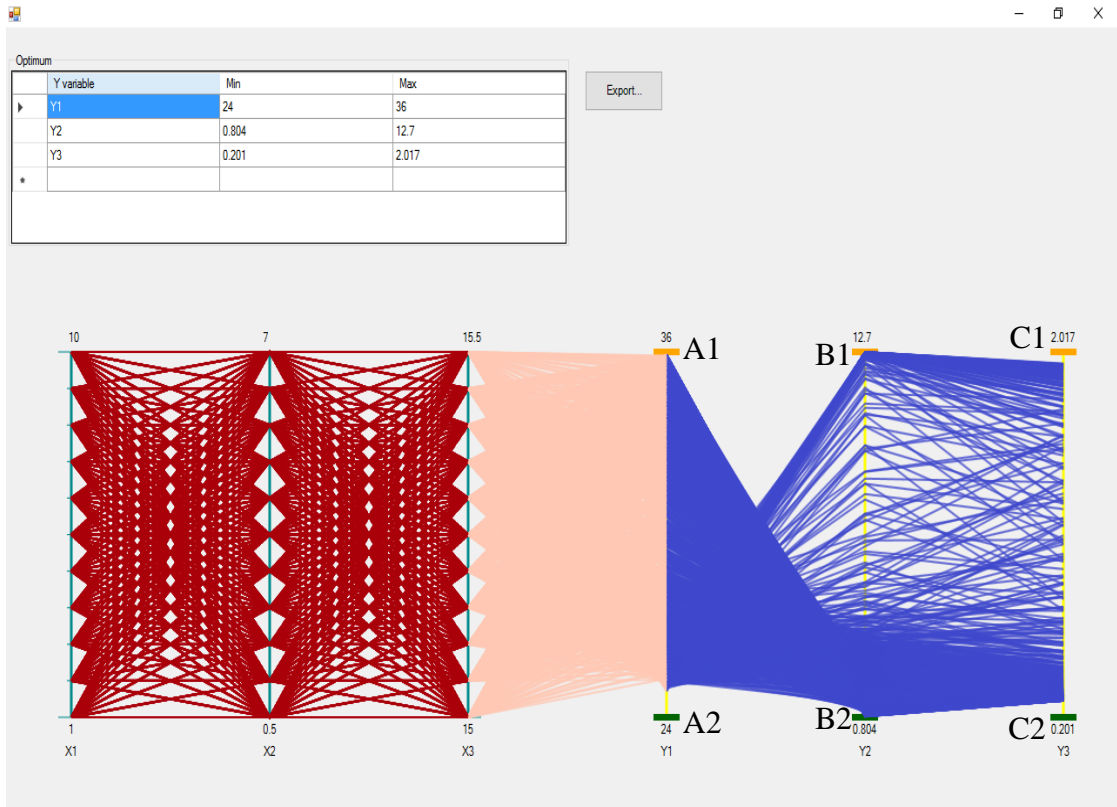


Hình 3.12. Màn hình xác định mối liên quan nhân-quả

Sau khi thực hiện quá trình Train chọn Visuallisation:

- Dùng chuột kéo các nút trên trục màu xanh (biến độc lập) để xác định ảnh hưởng lên biến phụ thuộc (trục màu vàng) (Hình 3.12).
- Hoặc nhập các giá trị trên hộp thoại dự đoán của biến độc lập.

Bước 5: Dùng tọa độ song song tìm công thức tối ưu



Hình 3.13. Màn hình dùng tọa độ song song xác định công thức tối ưu

Trong giao diện phần mềm (Hình 3.13), A1:A2 ứng với Y_1 , B1:B2 ứng với Y_2 , C1:C2 ứng với Y_3 . Khi thao tác phần mềm, người sử dụng có thể rê chuột di chuyển các nút A1:A2; B1:B2 và C1:C2 đến vị trí mong muốn (điều kiện tối ưu). Ngoài ra phần mềm hỗ trợ xuất kết quả tối ưu ra dạng tập tin Excel cho nhà bào chế lựa chọn.

CHƯƠNG 4. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

4.1. Kết quả phần mềm với kết quả thực nghiệm

4.1.1. Dữ liệu công thức số 1

Dữ liệu công thức dược phẩm được thực hiện từ Khóa luận Dược sĩ của Nguyễn Thanh Hằng, Khoa Dược – Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 2015.

Xét công thức sau: Nghiên cứu bào chế gel *in situ* chứa dầu mù u.

Các biến độc lập đầu vào:

X_1 : Nồng độ dầu mù u trong công thức (%).

X_2 : Nồng độ Tween 80 trong công thức (%).

X_3 : Nồng độ Poloxamer 407 trong pha nước (%).

Các biến phụ thuộc đầu ra:

Y_1 : Nhiệt độ chuyển pha $T_{sol-gel}$ (°C).

Y_2 : Kích thước hạt tối đa của 90% tiểu phân $Dv90$ (μm).

Y_3 : Độ đồng nhất cỡ hạt.

Điều kiện tối ưu hóa

Ràng buộc đối với X_i :

$$1 \leq X_1 \leq 10.$$

$$0,5 \leq X_2 \leq 7.$$

$$15 \leq X_3 \leq 15,5.$$

Ràng buộc đối với Y_i :

$$30 \leq Y_1 \leq 36.$$

Y_2 : càng nhỏ càng tốt.

Y_3 : càng nhỏ càng tốt.

Kết quả tối ưu hóa

Giá trị tối ưu của thành phần công thức (X_i).

Giá trị dự đoán của tính chất sản phẩm (Y_i).

Dữ liệu thực nghiệm

Kết quả đo các chỉ tiêu và sau đó được đưa vào phần mềm tối ưu. Dữ liệu thực nghiệm làm đầu vào cho phần mềm tối ưu được trình bày theo Bảng 4.4.

Bảng 4.4. Dữ liệu thực nghiệm nghiên cứu bào chế gel *in situ* chứa dầu mù u

CT	X_1	X_2	X_3	Y_1	Y_2	Y_3
1	10	3.75	15.5	24	2.49	0.326
2	1	0.5	15.25	33	2	0.377
3	5	7	15.25	36	0.804	0.201
4	5	0.5	15	28	2.75	0.31
5	5	3.75	15.25	34	2.12	0.284
6	5	0.5	15.5	27	12.7	2.017
7	1	0.5	15.5	31	2.2	0.368
8	10	3.75	15	27	1.92	0.287
9	10	7	15.25	26	1	0.323
10	5	7	15.5	33	1.35	0.316
11	1	0.5	15	34	1.57	0.328
12	5	0.5	15.25	27.5	5.19	1.035
13	10	7	15	29	1.07	0.211
14	10	7	15.5	24.5	1.25	0.272
15	10	3.75	15.25	25	2.44	0.327

Kết quả

Từ dữ liệu thực nghiệm được trình bày ở Bảng 4.4 qua quá trình học từ phần mềm có kết quả luyện mạng được trình bày ở Bảng 4.5.

Bảng 4.5. Các giá trị R^2 luyện, R^2 thử và R^2

	R^2 luyện	R^2 thử
Y_1	0,99	0,91
Y_2	0,99	0,94
Y_3	0,99	0,98

Với yêu cầu giá trị R^2 luyện > 0,90 và giá trị R^2 thử > 0,70, kết quả luyện mạng trên của mô hình cho cơ sở tốt để dự đoán và tối ưu hóa ở bước tiếp theo.

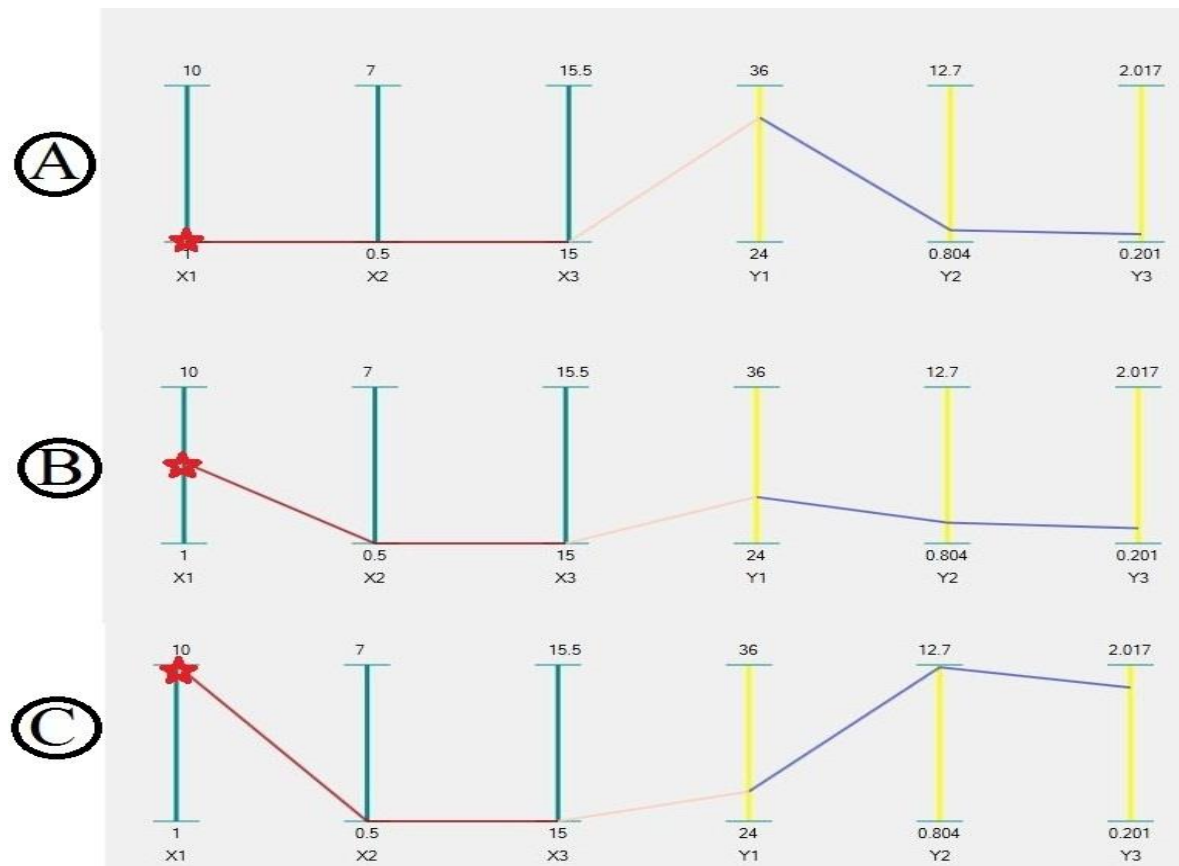
Phân tích liên quan nhân quả

Phân tích xu hướng liên quan nhân quả của từng biến độc lập (X_i) đối với các biến phụ thuộc (Y_i)

Đối với nồng độ dầu mù u trong công thức

Nếu nồng độ dầu mù u trong công thức (X_1) tăng, thì:

- Nhiệt độ chuyển pha $T_{\text{sol-gel}}$ ($^{\circ}\text{C}$) (Y_1) giảm
- Kích thước hạt tối đa của 90% tiểu phân D_{v90} (μm) (Y_2) tăng
- Độ đồng nhất cỡ hạt (Y_3) tăng



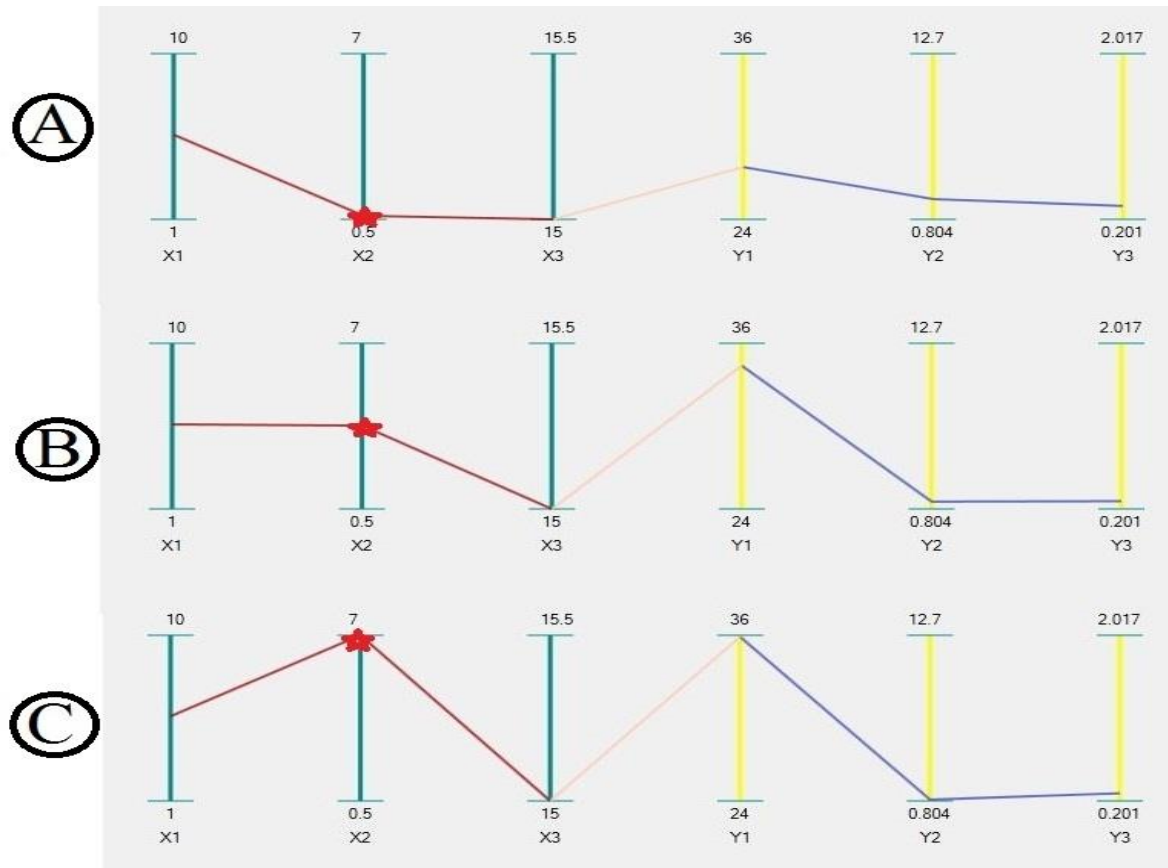
Hình 4.14. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ dầu mù u (X_1) đối với tính chất của công thức

Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.14): Cố định X_2 và X_3 , khi X_1 tăng dần được mô tả qua các hình A \Rightarrow B \Rightarrow C (được đánh dấu bởi ngôi sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 giảm dần trong khi Y_2 và Y_3 tăng dần.

Đối với nồng độ Tween 80 trong công thức

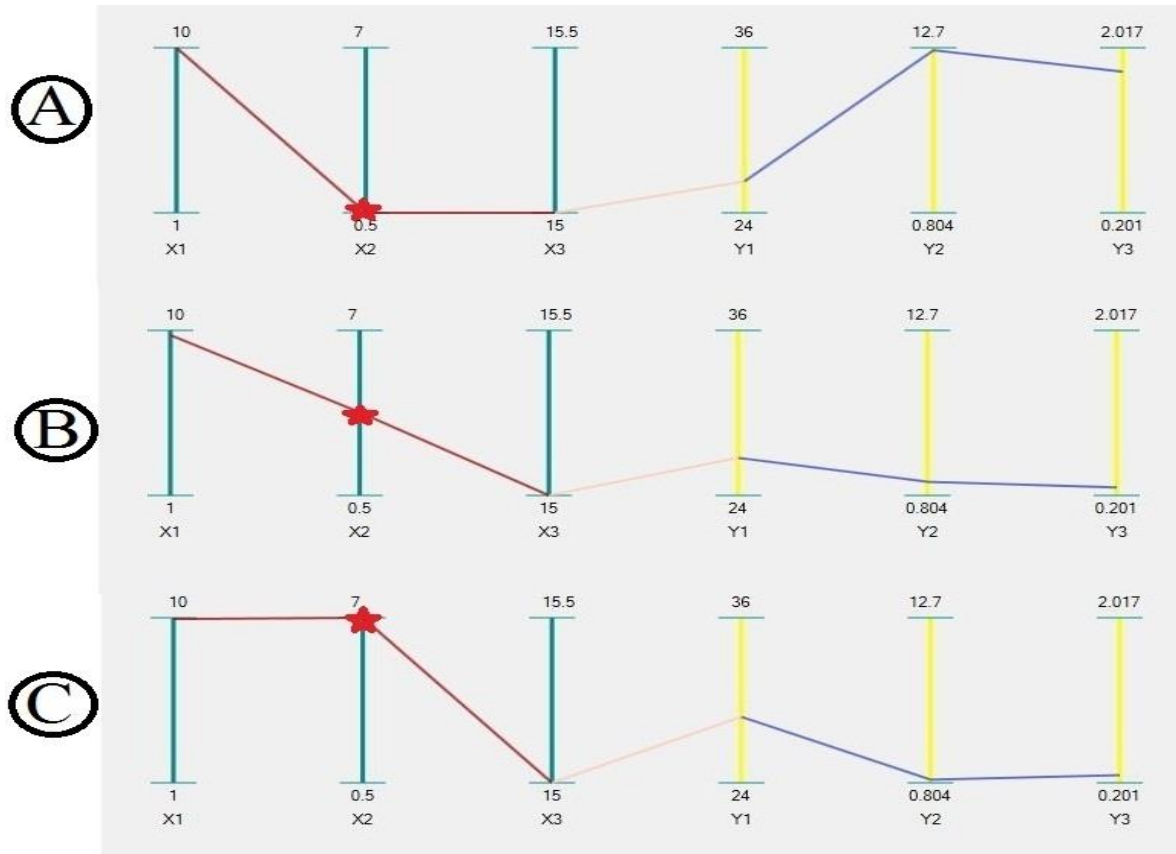
Nếu nồng độ Tween 80 trong công thức (X_2) tăng, thì:

- Nhiệt độ chuyển pha $T_{\text{sol-gel}}(^{\circ}\text{C})(Y_1)$ tăng (thể hiện rõ khi nồng độ dầu mù u thấp).
- Kích thước hạt tối đa của 90% tiểu phân $D_{v90}(\mu\text{m})(Y_2)$ giảm (thể hiện rõ khi nồng độ dầu mù u cao).
- Độ đồng nhất cỡ hạt (Y_3) giảm (thể hiện rõ khi nồng độ dầu mù u cao).



Hình 4.15. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ Tween 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp nồng độ dầu mù u trung bình)

Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.15): Cố định X_1 và X_3 , khi X_2 tăng dần được mô tả qua các hình A \Rightarrow B \Rightarrow C (được đánh dấu bởi ngôi sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 tăng dần trong khi Y_2 và Y_3 giảm nhẹ.



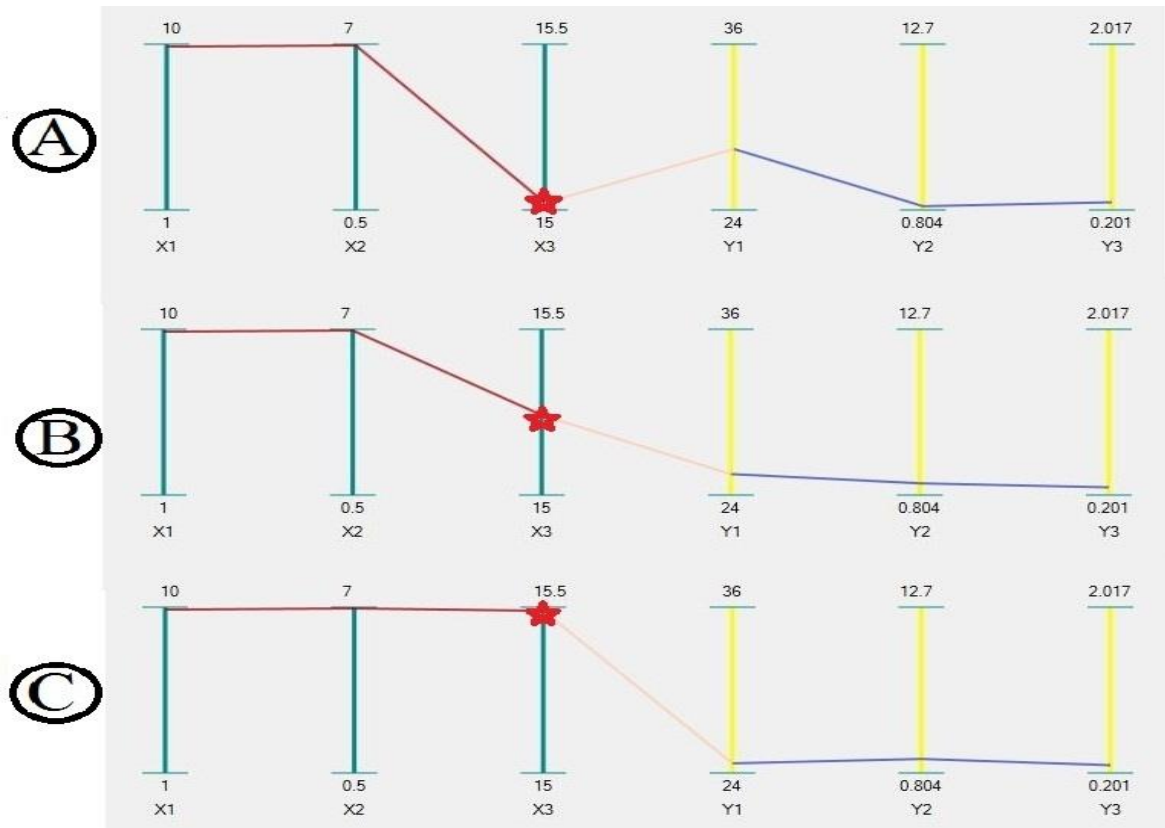
Hình 4.16. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ Tween 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp nồng độ dầu mù u cao)

Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.16): Cố định X_1 và X_3 , khi X_2 tăng dần được mô tả qua các hình A \Rightarrow B \Rightarrow C (được đánh dấu bởi ngôi sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 tăng nhẹ trong khi Y_2 và Y_3 giảm dần.

Đối với nồng độ Poloxamer 407 trong pha nước

Nếu nồng độ Poloxamer 407 trong pha nước (X_3) tăng, thì:

- Nhiệt độ chuyển pha $T_{\text{sol-gel}}$ ($^{\circ}\text{C}$) (Y_1) giảm.
- Kích thước hạt tối đa của 90% tiểu phân D_{v90} (μm) (Y_2) thay đổi không đáng kể.
- Độ đồng nhất cỡ hạt (Y_3) thay đổi không đáng kể.

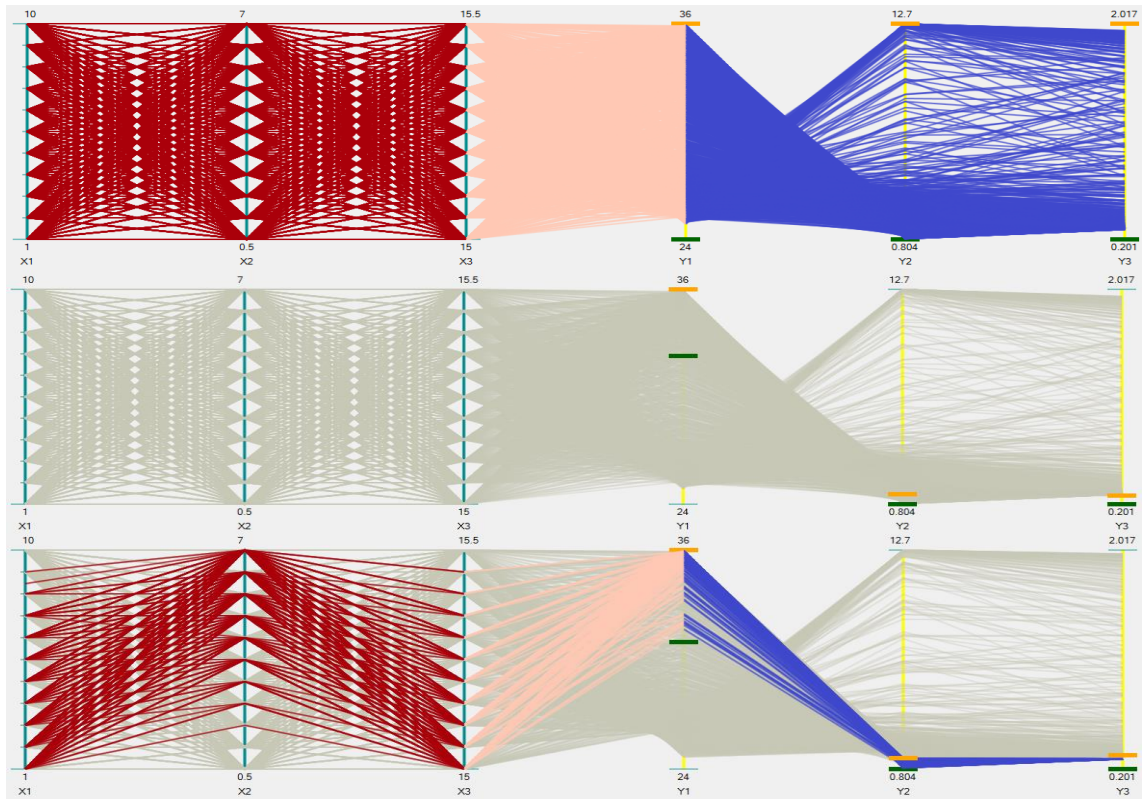


Hình 4.17. Xu hướng liên quan nhân quả giữa nồng độ Poloxamer 407 (X_3) trong pha nước đối với tính chất của công thức

Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.17): Cố định X_1 và X_2 , khi X_3 tăng dần được mô tả qua các hình A \Rightarrow B \Rightarrow C (được đánh dấu bởi ngôi sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 tăng dần trong khi Y_2 và Y_3 thay đổi không đáng kể.

Kết quả tối ưu hóa

Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm được trình bày ở Bảng 4.6.



Hình 4.18. Kết quả tối ưu với kỹ thuật tọa độ song song

Kết quả dự đoán từ phần mềm với kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.18), cho thấy toàn bộ công thức đạt tối ưu (Hình 4.18A). Khi áp điều kiện tối ưu với $30 \leq Y_1 \leq 36$, Y_2 , Y_3 càng thấp càng tốt (Hình 4.18B) vào thì toàn bộ các công thức tối ưu sẽ mờ đi, cho thấy được là với điều kiện tối ưu như vậy sẽ không tồn tại công thức nào. Khi đó chúng ta có thể di chuyển xuống một khoảng (Hình 3.13) thì xuất hiện công thức (Hình 4.18C). Từ đó cho thấy được khi áp điều kiện tối ưu vào không phải lúc nào cũng tồn tại công thức chúng ta cần, nhưng với sự hỗ trợ từ phần mềm với kỹ thuật trực quan như tọa độ song song thì sẽ giải quyết được vấn đề không tồn tại công thức tối ưu.

Bảng 4.6. Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm

X_1	X_2	X_3	Y_1	Y_2	Y_3
8,85	6,83	15,00	32,20	1,34	0,27

Thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu

Thực hiện điều chế 3 lô theo công thức tối ưu.

Kết quả kiểm nghiệm 3 lô được trình bày ở Bảng 4.7.

Bảng 4.7. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô theo công thức tối ưu

	Y ₁	Y ₂	Y ₃
Lô 1	33	1,11	0,311
Lô 2	33	1,14	0,225
Lô 3	34	0,89	0,203
Trung bình	33,3 ± 0,6	1,05 ± 0,14	0,246 ± 0,057

Bảng 4.8. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán tính chất công thức

	Y ₁	Y ₂	Y ₃
Thực nghiệm	33,3	1,05	0,246
Dự đoán	32,20	1,34	0,27

Sử dụng phép kiểm “One-Sample T Test” để so sánh giá trị trung bình giữa thực nghiệm và dự đoán đối với Y₁, Y₂ và Y₃ được trình bày ở Bảng 4.8, kết quả cho thấy giá trị trên không khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhận xét: kết quả dự đoán và kết quả thực nghiệm không khác nhau có ý nghĩa thống kê.

4.1.2. Dữ liệu công thức số 2

Dữ liệu công thức dược phẩm được thực hiện từ Luận văn Dược học của Lê Tuấn Anh, Khoa Dược – Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 2015.

Xét công thức: Nghiên cứu bào chế gel nhũ tương chứa nhóm hoạt chất tái sinh mô.

Các biến độc lập đầu vào:

X_1 : Lượng Tween 80 (gam).

X_2 : Lượng Span 80 (gam).

X_3 : Lượng Carbopol 940 (gam).

Các biến phụ thuộc đầu ra:

Y_1 : Kích thước tiểu phân pha phân tán (nm).

Y_2 : Độ phân tán kích thước tiểu phân (%).

Y_3 : Độ dày mỏng (cm^2).

Điều kiện tối ưu hóa

Ràng buộc đối với X_i :

$$1 \leq X_1 \leq 3.$$

$$0,5 \leq X_2 \leq 1,5.$$

$$0,5 \leq X_3 \leq 1.$$

Ràng buộc đối với Y_i :

Y_1 : Kích thước tiểu phân càng nhỏ càng tốt.

Y_2 : Độ phân tán kích thước tiểu phân càng nhỏ càng tốt.

Y_3 : Trong khoảng 15–20.

Kết quả tối ưu hóa

Giá trị tối ưu của thành phần công thức (X_i).

Giá trị dự đoán của tính chất sản phẩm (Y_i).

Dữ liệu thực nghiệm

Bảng 4.9. Dữ liệu thực nghiệm nghiên cứu bào chế gel nhũ tương chứa nhóm hoạt chất tái sinh mô.

CT	X ₁	X ₂	X ₃	Y ₁	Y ₂	Y ₃
1	1	1	1	1123	40,71	10,75
2	3	0,5	1	1021	41,50	10,17
3	1	1,5	0,5	1092	62,72	17,34
4	1	0,5	0,5	1567	68,65	18,47
5	2	0,5	1	1040	48,02	10,75
6	2	1	0,5	1286	47,33	19,63
7	3	0,5	0,5	1187	44,71	18,09
8	3	1,5	1	772	43,78	11,04
9	2	1,5	1	814	48,02	10,75
10	1	1	0,5	1240	64,29	17,34
11	2	1	1	893	39,57	11,04
12	1	1,5	1	825	41,21	11,34
13	1	0,5	1	1129	41,30	10,75
14	3	1	0,5	1118	41,58	18,09

Kết quả

Từ dữ liệu thực nghiệm được trình bày ở Bảng 4.9 qua quá trình học từ phần mềm có kết quả luyện mạng được trình bày ở Bảng 4.10.

Bảng 4.10. Các giá trị R^2 luyện, R^2 thử và R^2

	R^2 luyện	R^2 thử
Y ₁	0,97	0,95
Y ₂	0,97	0,97
Y ₃	0,97	0,96

Với yêu cầu giá trị R^2 luyện $> 0,90$ và giá trị R^2 thử $> 0,70$, kết quả luyện mạng trên của mô hình cho cơ sở tốt để dự đoán và tối ưu hóa ở bước tiếp theo.

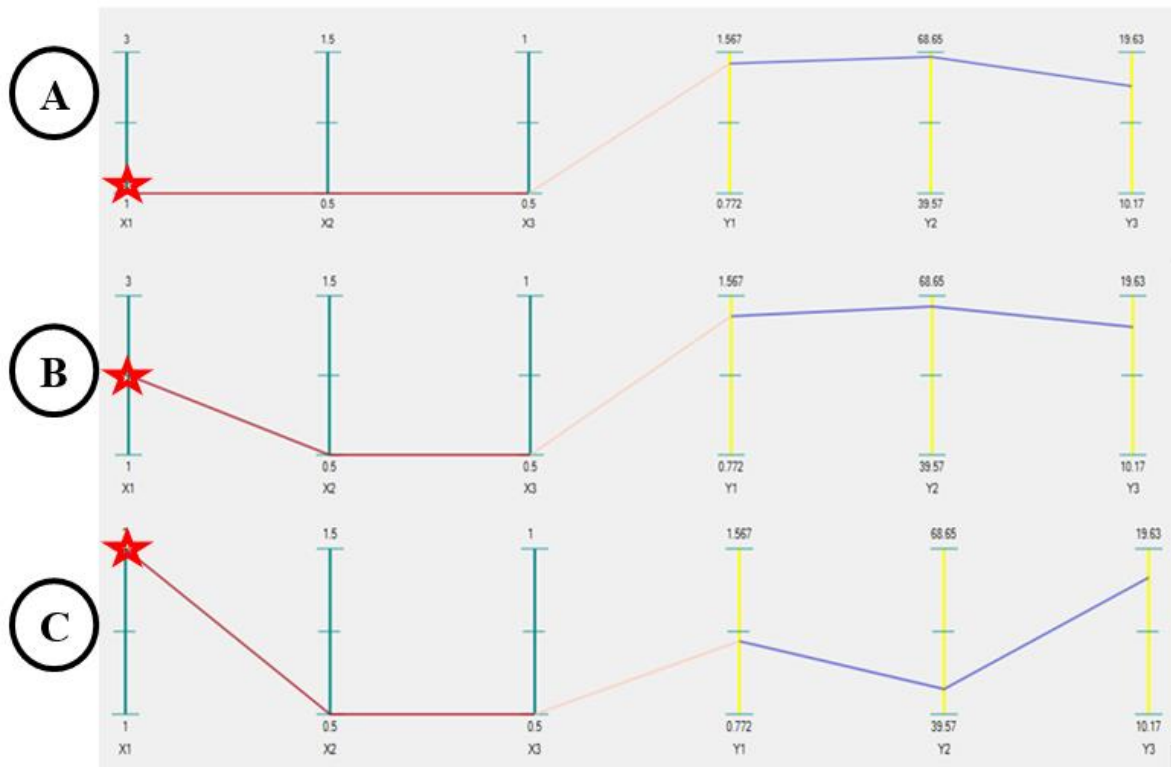
Phân tích liên quan nhân quả

Phân tích xu hướng liên quan nhân quả của từng biến độc lập (X_i) đối với các biến phụ thuộc (Y_i)

Đối với lượng Tween 80 trong công thức

Nếu lượng Tween 80 trong công thức (X_1) tăng, thì:

- Kích thước tiểu phân pha phân tán (Y_1) giảm không đáng kể.
- Độ phân tán kích thước tiểu phân (Y_2) thấp.
- Độ dàn mỏng (Y_3) ở mức cao.



Hình 4.19. Xu hướng liên quan nhân quả giữa lượng Tween 80 (X_1) đối với tính chất của công thức

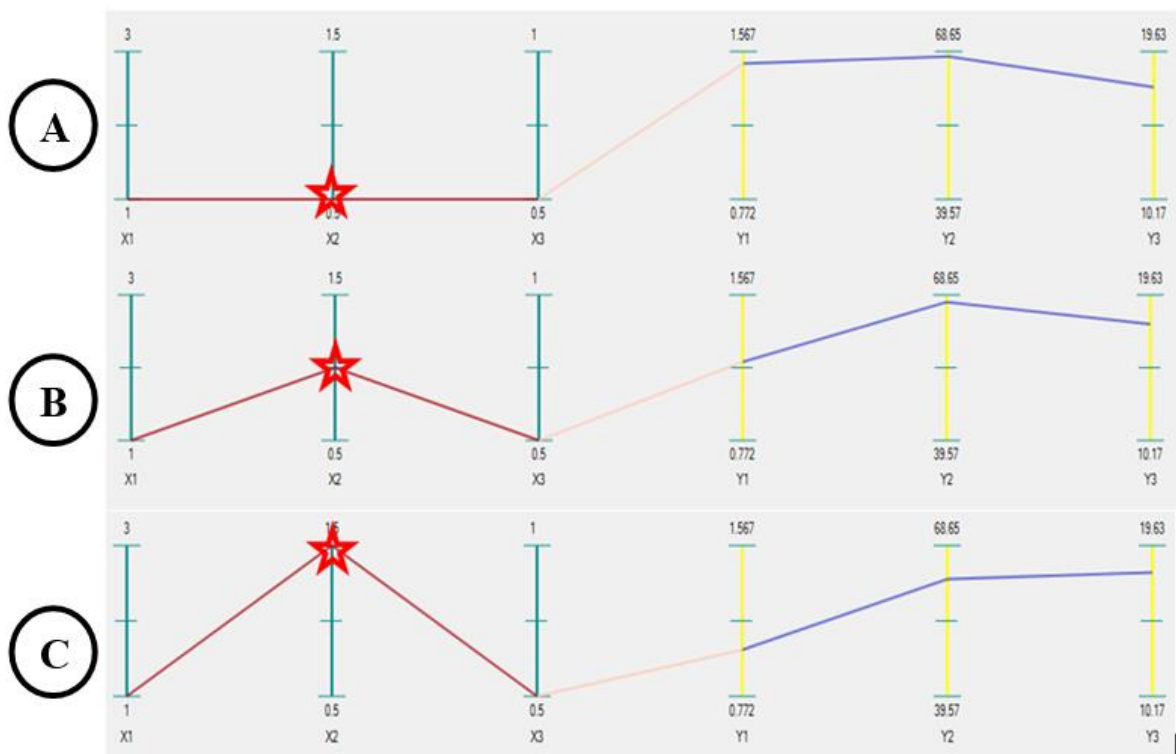
Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.19): Cố định X_2 và X_3 , khi X_1 tăng dần được mô tả qua các hình A \Rightarrow B \Rightarrow C (được đánh dấu bởi ngôi

sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 và Y_2 giảm dần, Y_3 vẫn ở mức cao.

Đối với lượng Span 80 trong công thức

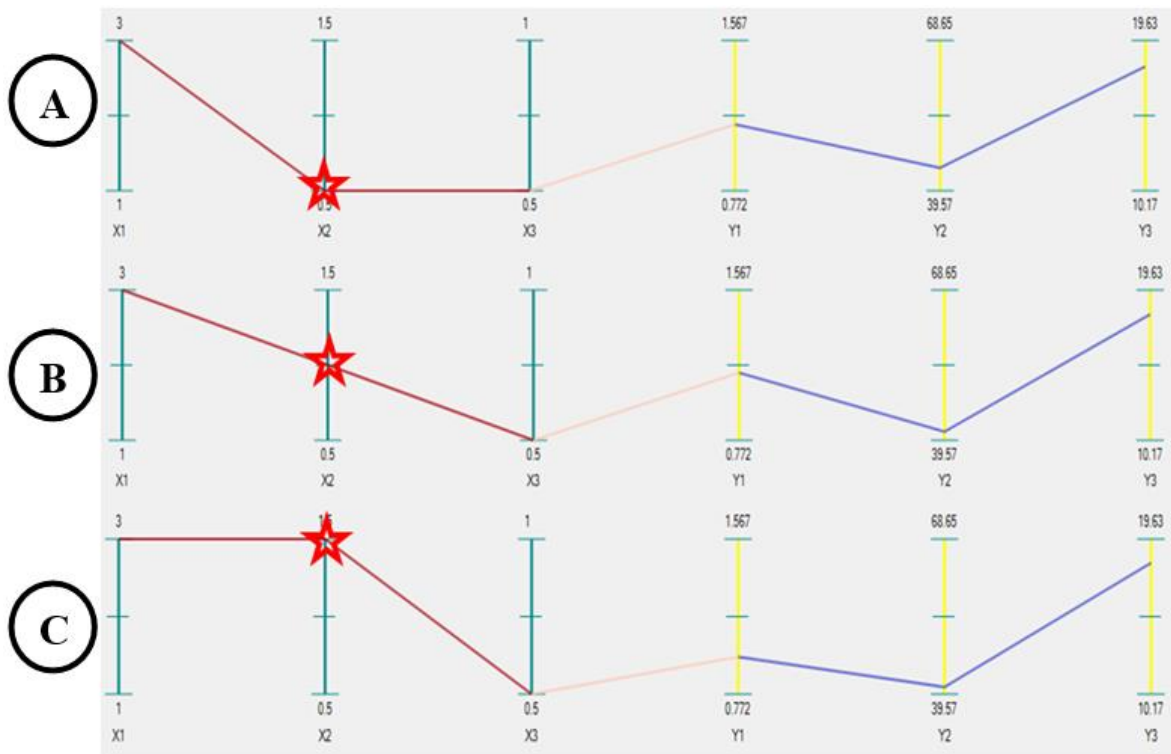
Nếu lượng Span 80 trong công thức (X_2) tăng, thì:

- Kích thước tiểu phân pha phân tán (Y_1) cao.
- Độ phân tán kích thước tiểu phân (Y_2) cao.
- Độ dàn mỏng (Y_3) cao.



Hình 4.20. Xu hướng liên quan nhân quả giữa lượng Span 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp lượng Tween 80 thấp)

Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.20): Cố định X_1 và X_3 , khi X_2 tăng dần được mô tả qua các hình $A \Rightarrow B \Rightarrow C$ (được đánh dấu bởi ngôi sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 giảm dần trong khi Y_2 và Y_3 giảm nhẹ.



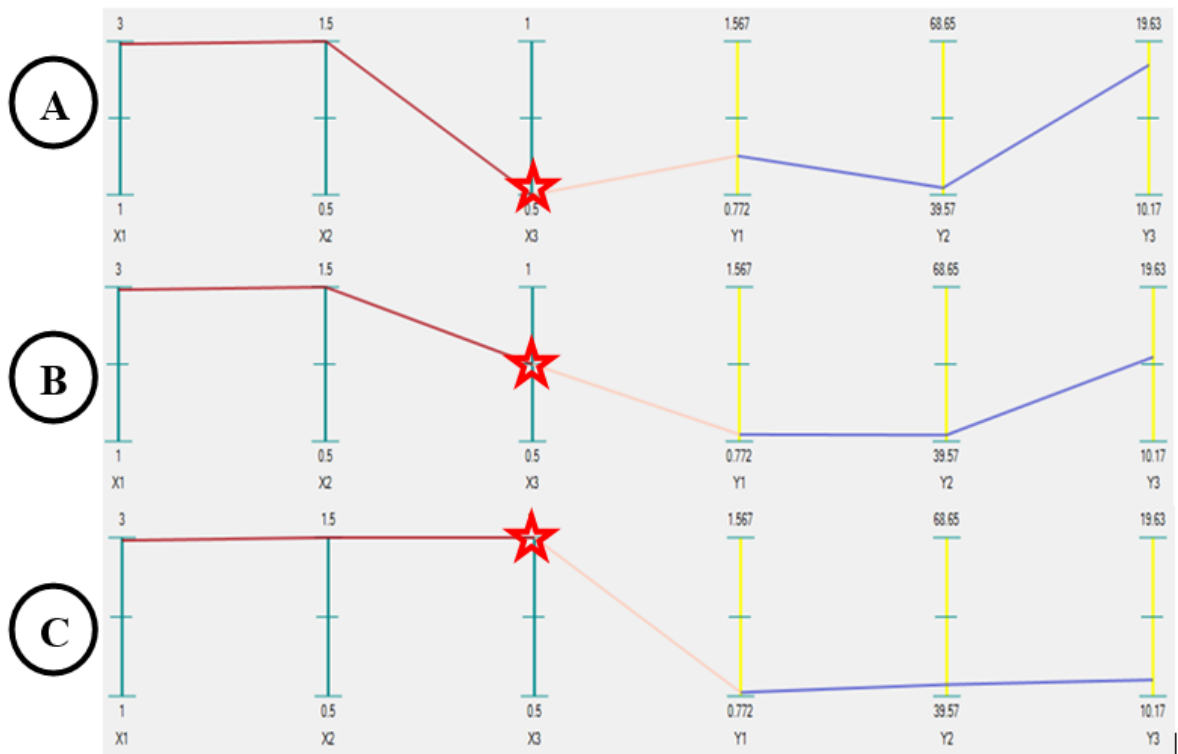
Hình 4.21. Xu hướng liên quan nhân quả giữa lượng Span 80 (X_2) đối với tính chất của công thức (trường hợp lượng Tween 80 cao)

Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.21): Cố định X_1 và X_3 , khi X_2 tăng dần được mô tả qua các hình $A \Rightarrow B \Rightarrow C$ (được đánh dấu bởi ngôi sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 , Y_2 giảm nhẹ trong khi Y_3 ở mức cao.

Đối với độ đàn mỏng trong công thức

Nếu độ đàn mỏng (X_3) tăng, thì:

- Kích thước tiểu phân pha phân tán (Y_1) thấp.
- Độ phân tán kích thước tiểu phân (Y_2) thấp.
- Độ đàn mỏng (Y_3) thấp.

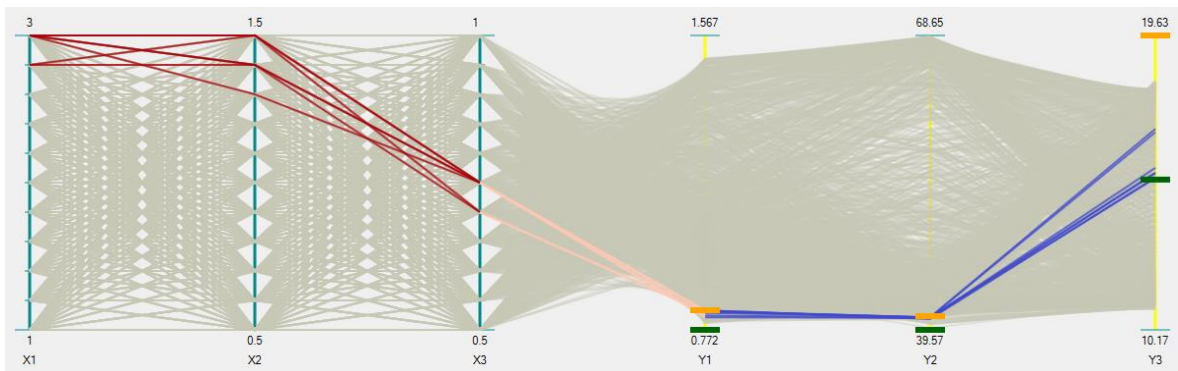


Hình 4.22. Xu hướng liên quan nhân quả giữa độ dày mỏng (X_3) đối với tính chất của công thức

Theo hình ảnh trực quan của kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.22): Cố định X_1 và X_2 , khi X_3 tăng dần được mô tả qua các hình A \Rightarrow B \Rightarrow C (được đánh dấu bởi ngôi sao), các biến Y_1 , Y_2 và Y_3 có sự biến thiên theo quy luật: Y_1 , Y_2 và Y_3 thấp.

Kết quả tối ưu hóa

Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm được trình bày ở Bảng 4.11.



Hình 4.23. Kết quả tối ưu với kỹ thuật tọa độ song song

Kết quả tối ưu hóa từ phần mềm với kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.23), Khi áp điều kiện tối ưu với $15 \leq Y_3 \leq 20$ và Y_1, Y_2 càng thấp càng tốt vào thì chúng ta sẽ tìm được công thức mong muốn.

Bảng 4.11. Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm

X_1	X_2	X_3	Y_1	Y_2	Y_3
3	1,5	0,75	806	40,77	15,376

Thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu

Thực hiện điều chế 3 lô theo công thức tối ưu.

Kết quả kiểm nghiệm 3 lô được trình bày ở Bảng 4.12.

Bảng 4.12. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô theo công thức tối ưu

	Y_1	Y_2	Y_3
Lô 1	810	41,32	15.366
Lô 2	809	40,42	15.372
Lô 3	803	40,53	15.378
Trung bình	807	40,76	15,370

Bảng 4.13. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán tính chất công thức

	Y_1	Y_2	Y_3
Thực nghiệm	807	40,76	15,370
Dự đoán	806	40,77	15,376

Sử dụng phép kiểm “One-Sample T Test” để so sánh giá trị trung bình giữa thực nghiệm và dự đoán đối với Y_1, Y_2 và Y_3 được trình bày ở Bảng 4.13, kết quả cho thấy giá trị trên không khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhận xét: kết quả dự đoán và kết quả thực nghiệm không khác nhau có ý nghĩa thống kê.

4.1.3. Dữ liệu công thức số 3

Dữ liệu công thức dược phẩm được thực hiện từ Luận văn Dược học của Phan Thị Huyền Trang, Khoa Dược – Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 2015.

Xét công thức: Nghiên cứu công thức viên rã nhanh ibuprofen 200 mg bào chế bằng phương pháp dập thẳng.

Các biến độc lập đầu vào:

X₁: Loại tá dược rã.

X₂: Hàm lượng tá dược rã.

X₃: Tỷ lệ avicel 102 : lactose DC.

Các biến phụ thuộc đầu ra:

Y₁: Độ cứng (N).

Y₂: Thời gian rã (giây).

Y₃: Thời gian thấm ướt (giây).

Điều kiện tối ưu hóa

Ràng buộc đối với Y_i:

Y₁: Độ cứng (N) càng cao càng tốt.

Y₂: Thời gian rã (giây) càng nhỏ càng tốt.

Y₃: Thời gian thấm ướt (giây) càng nhỏ càng tốt.

Kết quả tối ưu hóa

Giá trị tối ưu của thành phần công thức (X_i).

Giá trị dự đoán của tính chất sản phẩm (Y_i).

Dữ liệu thực nghiệm

Bảng 4.14. Dữ liệu thực nghiệm nghiên cứu công thức viên rã nhanh ibuprofen 200 mg bào chế bằng phương pháp dập thẳng.

CT	X1	X2	X3	Y1	Y2	Y3
1	Primojel	2,5	75 : 25	47	57,8	85,1
2	Primojel	5	75 : 25	44	46,8	51,3
3	Primellose	5	50 : 50	44	26,4	27,7
4	Primellose	5	75 : 25	47	28,8	38,1
5	Primojel	5	25 : 75	38	57,8	64,2
6	Primellose	2,5	50 : 50	44	31,3	65,1
7	Primellose	5	25 : 75	41	34,3	43,7
8	Primellose	2,5	75 : 25	49	31,1	39,5
9	Primojel	2,5	50 : 50	39	60,3	69,8
10	Primellose	2,5	25 : 75	44	39,6	54,6
11	Primojel	5	50 : 50	43	48,2	39,2

Kết quả

Từ dữ liệu thực nghiệm được trình bày ở Bảng 4.14 có kết quả luyện mạng được trình bày ở Bảng 4.15.

Bảng 4.15. Các giá trị R^2 luyện, R^2 thử và R^2

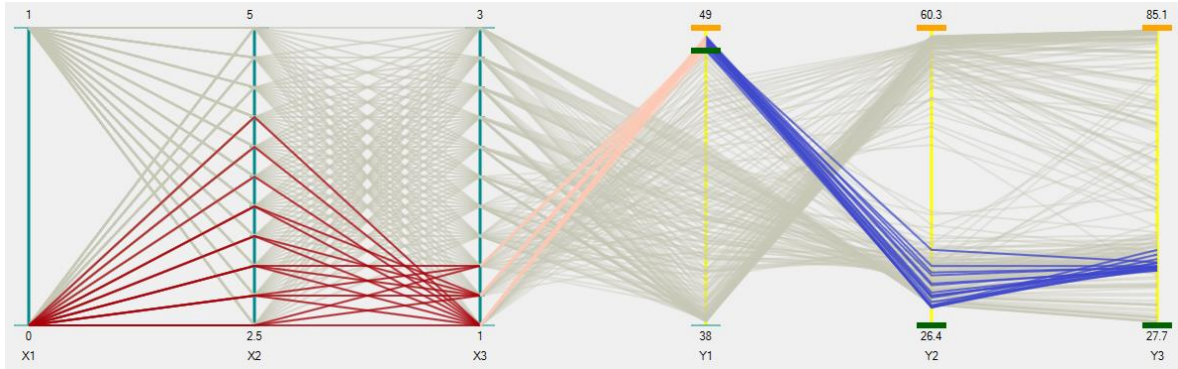
	R^2 luyện	R^2 thử
Y1	1	0,95
Y2	0,99	1
Y3	1	0,91

Với yêu cầu giá trị R^2 luyện $> 0,95$ và giá trị R^2 thử $> 0,70$, kết quả luyện mạng trên của mô hình cho cơ sở tốt để dự đoán và tối ưu hóa ở bước tiếp theo.

Phân tích liên quan nhân quả

Phân tích xu hướng liên quan nhân quả của từng biến độc lập (X_i) đối với các biến phụ thuộc (Y_i)

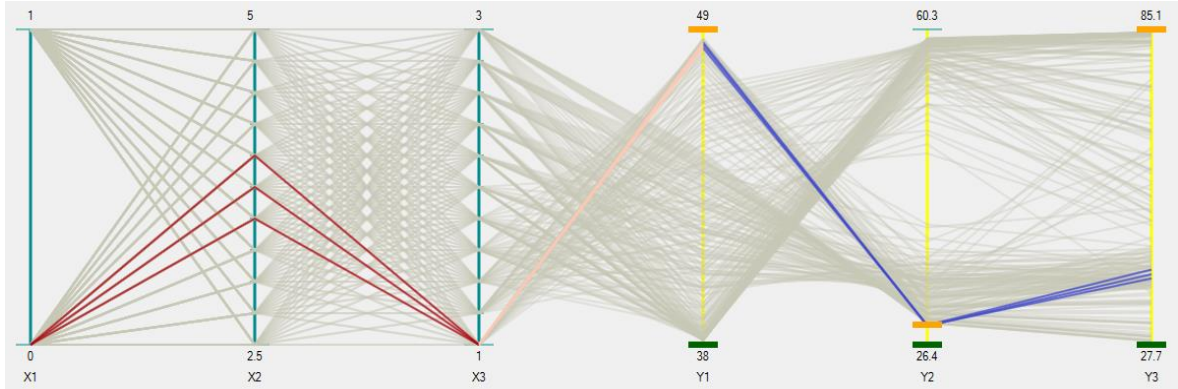
Y_1 : độ cứng (N)



Hình 4.24. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện độ cứng (N) cao

Theo hình ảnh trực quan từ tọa độ song song (Hình 4.24) có thể thấy Y_1 cao thì X_1 và X_3 thấp, X_2 có thể thấy ở mức thấp và trung bình. Nếu theo điều kiện tối ưu của biến Y_1 càng cao càng tốt thì khi cho Y_1 đạt mức cao nhất, X_1 , X_2 , X_3 đều thấp.

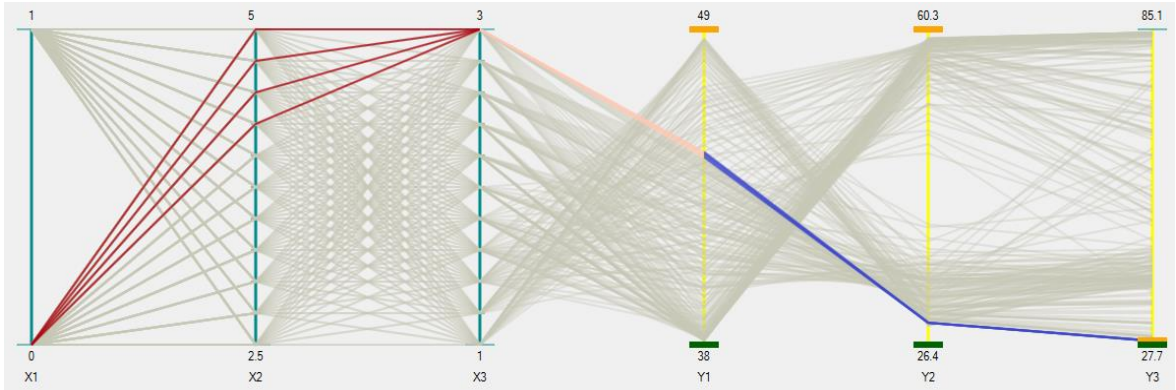
Y_2 : thời gian rã (giây)



Hình 4.25. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện thời gian rã (giây) thấp

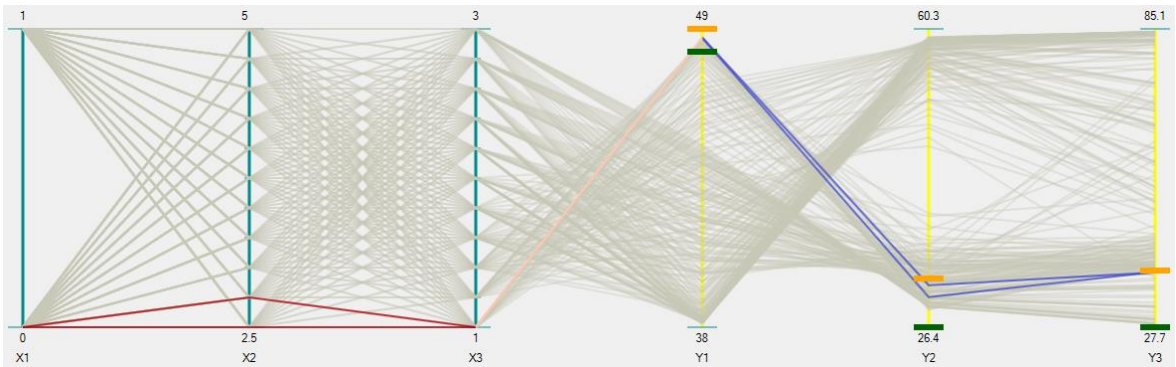
Theo hình ảnh trực quan từ tọa độ song song (Hình 4.25) có thể thấy Y_2 thấp thì X_1 và X_3 thấp, X_2 trung bình.

Y_3 : thời gian thấm ứot (giây)



Hình 4.26. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện thời gian thấm ứot (giây) thấp

Theo hình ảnh trực quan từ tọa độ song song (Hình 4.26) có thể thấy Y_3 thấp thì X_1 thấp, X_2 và X_3 cao.

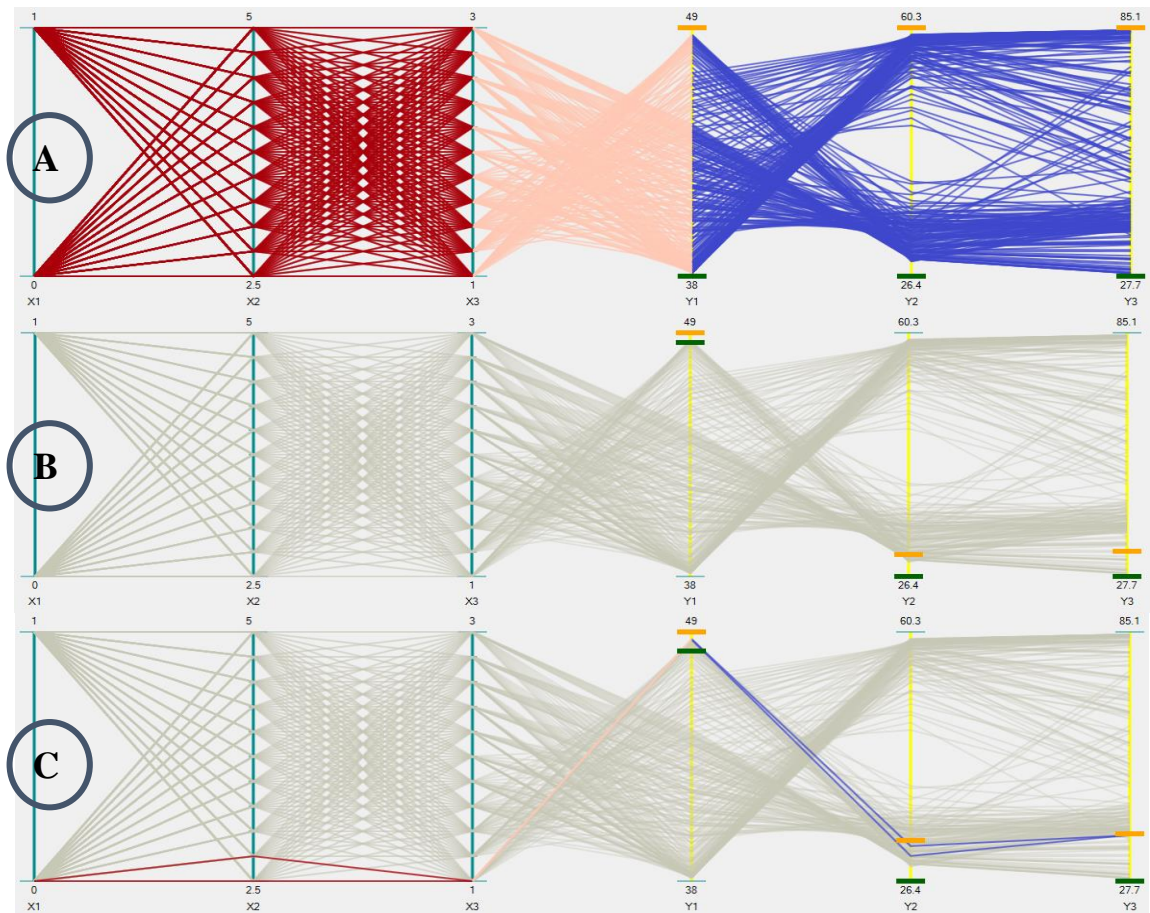


Hình 4.27. Kết quả dự đoán từ phần mềm với điều kiện thời gian thấm ứot (giây) thấp

Theo hình ảnh trực quan từ tọa độ song song (Hình 4.27) có thể thấy Y_1 cao, Y_2 và Y_3 thấp thì X_1 , X_2 và X_3 thấp.

Kết quả tối ưu hóa

Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm được trình bày ở Bảng 4.16.



Hình 4.28. Kết quả tối ưu với kỹ thuật tọa độ song song

Kết quả dự đoán từ phần mềm với kỹ thuật tọa độ song song (Hình 4.28), cho thấy toàn bộ công thức đạt tối ưu (Hình 4.28A). Khi áp điều kiện tối ưu với Y_1 càng cao càng tốt (Hình 4.28B) vào thì toàn bộ các công thức tối ưu sẽ mờ đi, cho thấy được là với điều kiện tối ưu như vậy sẽ không tồn tại công thức nào. Khi đó chúng ta có thể di chuyển xuống một khoảng (Hình 3.13) thì xuất hiện công thức (Hình 4.28C). Từ đó cho thấy được khi áp điều kiện tối ưu vào không phải lúc nào cũng tồn tại công thức chúng ta cần, nhưng với sự hỗ trợ từ phần mềm với kỹ thuật trực quan như tọa độ song song thì sẽ giải quyết được vấn đề không tồn tại công thức tối ưu.

Bảng 4.16. Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm

X1	X2	X3	Y1	Y2	Y3
Primellose	2,5	75 : 25	48,7	31,2	38,3

Thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu

Thực hiện điều chế 3 lô theo công thức tối ưu.

Kết quả kiểm nghiệm 3 lô được trình bày ở Bảng 4.17.

Bảng 4.17. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô theo công thức tối ưu

	Y1	Y2	Y3
Lô 1	48	30,7	51
Lô 2	47	29,2	29,8
Lô 3	51	38,5	38,7
Trung bình	48,7 ± 0	32,8 ± 1,6	39,8 ± 1,5

Bảng 4.18. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán tính chất công thức

	Y1	Y2	Y3
Thực nghiệm	48,7	32,8	39,8
Dự đoán	48,7	31,2	38,3

Sử dụng phép kiểm “One-Sample T Test” để so sánh giá trị trung bình giữa thực nghiệm và dự đoán đối với Y₁, Y₂ và Y₃ được trình bày ở Bảng 4.18, kết quả cho thấy giá trị trên không khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhận xét: kết quả dự đoán và kết quả thực nghiệm không khác nhau có ý nghĩa thống kê.

4.2. Bàn luận

4.2.1. Mô hình hóa

Với mỗi CSDL, khả năng mô hình hóa với nhóm thử và thuật toán có R² luyện và R² thử cao nhất bằng thuật toán BP. Tối ưu hóa và dự đoán dựa trên mô hình chọn lọc từ kết quả mô hình hóa và thu được giá trị tối ưu hóa với mức độ đạt yêu cầu cao và kết quả dự đoán không khác nhau có ý nghĩa thống kê so với kết quả thực nghiệm kiểm chứng.

Khả năng mô hình hóa của ứng dụng với các thông số:

- Nhóm thử: nhóm thử được chọn ngẫu nhiên hay thủ công.

- Thuật toán mặc định của phần mềm: BP.
- Các thông số luyện mạng khác: mặc định.

4.2.2. Khả năng tối ưu hóa

Với mỗi CSDL, quá trình tối ưu hóa của kỹ thuật tọa độ song song dựa trên các mô hình liên quan nhân-quả chọn lọc và điều kiện tối ưu hóa xác định. Kết quả thu được cho thấy:

- Mức độ đạt yêu cầu của quá trình tối ưu hóa bởi kỹ thuật tọa độ song song là đạt.
- Kết quả phân tích “One-Sample T Test” đối với kết quả tối ưu hóa bởi kỹ thuật tọa độ song song và kết quả thực nghiệm không khác nhau có ý nghĩa thống kê. Như vậy, khả năng tối ưu hóa bởi kỹ thuật tọa độ song song tương đương với kết quả thực nghiệm.

4.2.3. Khả năng phân tích liên quan nhân-quả

Với mỗi CSDL, phân tích liên quan nhân-quả với kỹ thuật tọa độ song song dựa trên các mô hình liên quan nhân-quả chọn lọc và điều kiện tối ưu hóa xác định. Kết quả thu được cho thấy:

- Mức độ đạt yêu cầu của kỹ thuật tọa độ song song đều đạt.
- Kết quả trực quan của kỹ thuật tọa độ song song cho nhà bào chế nhìn một cách tổng thể hơn khi khảo sát nghiên cứu cần hay không cần những biến độc lập không cần thiết.

CHƯƠNG 5. ĐÁNH GIÁ VÀ HƯỚNG PHÁT TRIỂN

5.1. Đánh giá

5.1.1. Những kết quả đạt được

Sau thời gian học tập và nghiên cứu, mặc dù còn nhiều thiếu sót nhưng về cơ bản luận văn đã thực hiện được các mục tiêu đã đề ra, cụ thể là:

- Tìm hiểu lý thuyết mạng nơron và tọa độ song song.
- Xây dựng được chương trình khảo sát quy luật nhân quả trong công thức được phẩm bằng kỹ thuật mạng nơron kết hợp với kỹ thuật tọa độ song song:
 - Huấn luyện dữ liệu thực nghiệm và đưa ra mô hình nhân quả dựa trên kỹ thuật mạng nơron kết hợp với kỹ thuật tọa độ song song.
 - Dự đoán và hiển thị kết quả trực tiếp bằng kỹ thuật tọa độ song song.

5.1.2. Những tồn tại cần giải quyết

Mặc dù đã cố gắng hoàn thành các vấn đề đặt ra, nhưng do thời gian có hạn, luận văn còn tồn tại một số vấn đề sau:

- Chương trình ứng dụng mới giải quyết được một số bài toán tối ưu hóa công thức và quy trình ở mức độ trung bình (số biến độc lập < 10). Chưa giải quyết hiệu quả được về mặt thời gian đối với dữ liệu thiết kế thuốc (Hóa Dược) với số biến độc lập > 20 (đây cũng là hướng phát triển của đề tài).
- Việc xử lý kỹ thuật tọa độ song song trong chương trình còn rất chậm về mặt hiển thị nhiều công thức tối ưu hóa.

5.2. Hướng phát triển

Với những gì đạt được cũng như những hạn chế còn mắc phải, hướng phát triển của luận văn như sau:

- Cho phép cập nhật các mẫu dữ liệu thực nghiệm theo thời gian, làm tăng tính chính xác của quá trình học.

- Ứng dụng thực tế tại Bộ môn Bào chế Khoa Dược ĐH Y Dược Tp.HCM nhằm tìm ra những thiếu sót cho việc giải quyết bài toán thực tế và có những bổ sung.
- Bắt đầu ứng dụng tại Khoa Dược – Đại học Cần Thơ, Khoa Công nghệ sinh học – Đại học Khoa học Tự nhiên.
- Ứng dụng thêm nguồn dữ liệu từ thực phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Đặng Văn Giáp (2001), *Áp dụng phân mềm thông minh tối ưu hóa công thức và quy trình, phần II: Thiết kế & tối ưu hóa công thức và quy trình*, Nhà xuất bản y học, tr.8 - 26.
2. Nguyễn Đình Thúc (2000), *Mạng Nơron phương pháp và ứng dụng*, Nhà xuất bản giáo dục.

Tiếng Anh

3. Fullér, R. (1995), *Neural Fuzzy Systems*, Abo Akademi University, ISBN 951-650-624-0, ISSN 0358-5654.
4. Lee H.-M., Chen C.-M., and Huang T.-C. (2001). Learning efficiency improvement of back-propagation algorithm by error saturation prevention method. *Neurocomputing*, **41(1)**, 125–143.
5. Schiffmann W., Joost M., and Werner R. (1992). Optimization of the backpropagation algorithm for training multilayer perceptrons. *Univ Kobl Inst Phys Rheinau*, 3–4.
6. Jang, J.R., Sun, C. and Mizutani, E. (1997), *Neuro-fuzzy and Soft Computing, A Computation Approach To Learning And Machine Intelligence*, Prentice Hall, Upper Saddle River.
7. Lin, C.T and Lee, C.S.G. (1996), *Neural Fuzzy Systems, A Neuro-Fuzzy Synergism to Intelligent Systems*, Prentice Hall International.
8. Alfred Inselberg (2009). *Parallel Coordinates*. Tel Aviv University, Israel, Springer.

9. Johansson J. and Forsell C. (2016). Evaluation of Parallel Coordinates: Overview, Categorization and Guidelines for Future Research. *IEEE Trans Vis Comput Graph*, **22(1)**, 579–588.
10. Heinrich J. and Weiskopf D. (2013). State of the art of parallel coordinates. *STAR Proc Eurographics*, **2013**, 95–116.
11. Tory M., Potts S., and Möller T. (2005). A parallel coordinates style interface for exploratory volume visualization. *Vis Comput Graph IEEE Trans On*, **11(1)**, 71–80.
12. Cuzzocrea A. and Zall D. (2013). Parallel Coordinates Technique in Visual Data Mining: Advantages, Disadvantages and Combinations. *IEEE*, 278–284.
13. Kosara R., Bendix F., and Hauser H. (2006). Parallel sets: Interactive exploration and visual analysis of categorical data. *Vis Comput Graph IEEE Trans On*, **12(4)**, 558–568.
14. Johansson J., Ljung P., Jern M., et al. (2005). Revealing structure within clustered parallel coordinates displays. *Information Visualization, 2005. INFOVIS 2005. IEEE Symposium on*, IEEE, 125–132.
15. Siirtola H. and Rähä K.-J. (2006). Interacting with parallel coordinates. *Interact Comput*, **18(6)**, 1278–1309.
16. Li J., Martens J.-B., and van Wijk J.J. (2008). Judging correlation from scatterplots and parallel coordinate plots. *Inf Vis*.
17. Bourquin J., Schmidli H., van Hoogevest P., et al. (1998). Comparison of artificial neural networks (ANN) with classical modelling techniques using different experimental designs and data from a galenical study on a solid dosage form. *Eur J Pharm Sci*, **6(4)**, 287–300.

PHỤ LỤC

A. Dữ liệu công thức số 4

Dữ liệu công thức dược phẩm được thực hiện từ Luận văn Dược học của Tạ Quang Vượng, Khoa Dược – Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, 2015.

Xét quy trình: Điều kiện phản ứng xác định hoạt tính enzym 5 α – reductase.

Các biến độc lập đầu vào:

X₁: Lượng protein enzym (μ g).

X₂: Nồng độ NADPH (mM).

X₃: pH dung dịch đệm.

Các biến phụ thuộc đầu ra:

Y₁: $\Delta OD = OD_1 - OD_2$: biểu thị hoạt tính enzym.

Y₂: $|\Delta OD'| = |OD_2 - OD_3|$: biểu thị sự ảnh hưởng của các yếu tố khảo sát đến độ phục hồi của phương pháp định lượng testosterone bằng kit thử ELISA thương mại.

Điều kiện tối ưu hóa

Ràng buộc đối với Y_i:

Y₁: lớn nhất và $< 0,85$.

Y₂: nhỏ nhất.

Kết quả tối ưu hóa

Giá trị tối ưu của thành phần công thức (X_i).

Giá trị dự đoán của tính chất sản phẩm (Y_i).

Dữ liệu thực nghiệm

Bảng A.1. Dữ liệu thực nghiệm quy trình điều kiện phản ứng xác định hoạt tính enzym 5 α – reductase.

QT	X1	X2	X3	Y1	Y2
1	1000	0,9	5,5	0,876	0,005
2	1000	0,45	5	0,818	0,023
3	1000	0,9	6,5	0,934	0,04
4	1000	0,45	5,5	0,898	0,031
5	1000	0,15	5	0,770	0,036
6	1000	0,15	5,5	0,998	0,012
7	1000	0,9	5	1,144	0,036
8	1000	0,15	5	1,021	0,037
9	1000	0,45	6,5	0,974	0,012
10	1000	0,15	6,5	1,027	0,018
11	500	0,9	5	0,488	0,011
12	500	0,45	6,5	0,714	0,030
13	500	0,15	5,5	0,790	0,006
14	500	0,15	5	0,693	0,009
15	500	0,45	5,5	0,754	0,016
16	500	0,45	5	0,767	0,050
17	500	0,9	5,5	0,314	0,018
18	500	0,9	6,5	0,800	0,014
19	500	0,15	6,5	0,710	0,034

Kết quả

Kết quả luyện mạng được trình bày ở Bảng A.2.

Bảng A.2. Các giá trị R² luyện, R² thử và R²

	R2 luyện	R2 thử
Y1	0,97	0,90
Y2	0,97	0,99

Với yêu cầu giá trị R² luyện > 0,95 và giá trị R² thử > 0,70, kết quả luyện mạng trên của mô hình cho cơ sở tốt để dự đoán và tối ưu hóa ở bước tiếp theo.

Kết quả tối ưu hóa

Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm được trình bày ở Bảng A.3.

Bảng A.3. Kết quả tối ưu hóa và dự đoán tính chất sản phẩm

X1	X2	X3	Y1	Y2
750	0,45	5	0,85	0,008

Thực nghiệm kiểm chứng công thức tối ưu

Thực hiện điều chế 3 lô theo công thức tối ưu.

Kết quả kiểm nghiệm 3 lô được trình bày ở Bảng A.4.

Bảng A.4. Kết quả kiểm nghiệm 3 lô theo công thức tối ưu

	Y1	Y2
Lô 1	0,837	0,021
Lô 2	0,822	0,030
Lô 3	0,841	0,011
Trung bình	0,833	0,021

Bảng A.5. So sánh kết quả thực nghiệm và kết quả dự đoán tính chất công thức

	Y1	Y2
Thực nghiệm	0,833	0,021
Dự đoán	0,85	0,019

Sử dụng phép kiểm “One-Sample T Test” để so sánh giá trị trung bình giữa thực nghiệm và dự đoán đối với Y₁, Y₂ và Y₃ được trình bày ở Bảng A.5, kết quả cho thấy giá trị trên không khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhận xét: kết quả dự đoán và kết quả thực nghiệm không khác nhau có ý nghĩa thống kê.