Nghiên cứu nguyên bản

ỨNG DỤNG MẠNG NƠ-RON NHÂN TẠO ĐỂ PHÂN TÍCH ĐỒNG THỜI CÁC HOẠT CHẤT TRONG THUỐC ĐA THÀNH PHẦN

Application of artificial neural network for simultaneous analysis of active pharmaceutical ingredients in multicomponent drug formulation

Phan Lê Thùy Trang[1,*], **Đặng Hạ Vy**[1] , **Trịnh Hoàng Nhân**[1], **Nguyễn Lê Minh Hằng**[1], **Nguyễn Thị Hải Yến**[1], **Nguyễn Duy Lưu**[1]

[1]*Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng, TP. Đà Nẵng, Việt Nam*

*Tác giả liên hệ | Corresponding author: trangthuyphanle@gmail.com

TÓM TẮT

Tối ưu mô hình mạng nơ-ron nhân tạo (Artificial Neural Network - ANN) để phân tích đồng thời các hoạt chất trong chế phẩm; ứng dụng mô hình mạng nơ-ron nhân tạo để định lượng đồng thời hoạt chất có trong thuốc đa thành phần. **Phương pháp nghiên cứu:** Các dung dịch chuẩn của Metronidazol (MTZ), Spiramycin (SPI), Ezetimib (EZE), Atorvastatin calcium (ATO), Bisoprolol fumarate (BIS) và Hydrochlorothiazid (HCT) được pha trong Methanol để chuẩn bị các dung dịch chuẩn gốc phù hợp. Mẫu chuẩn hỗn hợp được xây dựng theo thiết kế giai thừa đầy đủ và phức hợp trung tâm, quét phổ UV-Vis theo bước sóng phù hợp. Mô hình ANN truyền thẳng nhiều lớp, thuật toán Adam, hàm kích hoạt ReLU, được tối ưu về số bước sóng đầu vào, số lớp ẩn, số nơ-ron và tốc độ học; đánh giá bằng RMSEC, RMSECV, R^2. Phương pháp được thẩm định theo AOAC, so sánh với HPLC hoặc vi sinh bằng kiểm định t. **Kết quả:** Mô hình tối ưu đạt R^2 0,9945 - 0,9999, RMSECV 0,0744 - 0,7194; tỷ lệ thu hồi 90 - 107%, RSD% đạt yêu cầu; kết quả không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với phương pháp tham chiếu. **Kết luận:** Mô hình mạng nơ-ron nhân tạo có độ chính xác và độ tin cậy cao tương đương với phương pháp tham chiếu, có tiềm năng ứng dụng rộng rãi trong các phòng thí nghiệm kiểm soát chất lượng dược phẩm, giúp giảm chi phí và thời gian phân tích trong khi vẫn duy trì độ tin cậy.

Từ khóa: Artificial Neural Network, thuốc đa thành phần, UV-Vis.

ABSTRACT

Objectives: To optimize Artificial Neural Network (ANN) models for the simultaneous determination of active ingredients in pharmaceutical formulations and to apply these models to the simultaneous analysis of active ingredients in multicomponent drug products. **Methods:** Standard solutions of Metronidazole (MTZ), Spiramycin (SPI), Ezetimibe (EZE), Atorvastatin calcium (ATO), Bisoprolol fumarate (BIS), and Hydrochlorothiazide (HCT) were prepared in methanol to obtain appropriate stock solutions. Mixed standard samples were constructed using full factorial and central composite designs, and UV-Vis spectra were scanned over wavelength ranges appropriate to each preparation. A multilayer feedforward ANN model, using the Adam optimizer and ReLU activation function, was optimized for the number of input wavelengths, number of hidden layers, number of neurons, and learning rate; performance was evaluated using

RMSEC, RMSECV, and R². The method was validated according to AOAC guidelines, with results compared to HPLC or microbiological assay using t-tests. **Results:** The optimized models achieved R² values of 0.9945–0.9999 and RMSECV values of 0.0744–0.7194. Recovery rates ranged from 90–107%, and RSD% for repeatability and intermediate precision met acceptance criteria. Quantification results by ANN showed no statistically significant difference from reference methods. **Conclusion:** ANN models demonstrated accuracy and reliability comparable to the reference methods. The proposed approach has potential for broad application in pharmaceutical quality control laboratories, reducing both analysis cost and time while maintaining analytical reliability.

Keywords: Artificial Neural Network, Fixed-Dose Combination, UV-Vis

Received: 18/06//2026 |	Accepted: 18/08/2026 |	Online First: 09/09/2026 |

©The authors. This **open-access** work is licensed under a CC BY 4.0 License

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc đa thành phần (Fixed-Dose Combination – FDC) là các chế phẩm chứa từ hai hoặc nhiều hoạt chất trong cùng một dạng bào chế. Hiện nay, FDC ngày càng được sử dụng rộng rãi trong điều trị nhờ khả năng nâng cao hiệu quả điều trị, giảm tác dụng phụ, cải thiện sự tuân thủ của bệnh nhân và giảm chi phí điều trị.[1] Việc phối hợp nhiều hoạt chất với cơ chế tác dụng khác nhau còn tạo ra hiệu quả hiệp đồng, đặc biệt có ý nghĩa trong điều trị các bệnh lý mạn tính như tim mạch và hỗ trợ hạn chế tình trạng kháng thuốc trong các bệnh nhiễm khuẩn.[2] Tuy nhiên, chính sự kết hợp này lại đặt ra một thách thức lớn về mặt phân tích: do sự khác biệt về tính chất hóa lý, việc định lượng đồng thời hoạt chất rất khó khăn và thực tế là tại Việt Nam chưa có chuyên luận chính thức cho dạng phối hợp này. Thách thức này càng trở nên cấp thiết khi nghiên cứu đã chỉ rõ, việc định lượng chính xác và đáng tin cậy các loại thuốc là yếu tố sống còn để đảm bảo liều lượng phù hợp, theo dõi hiệu quả điều trị và tối ưu hóa việc chăm sóc bệnh nhân.[3]

Hiện nay, HPLC vẫn được xem là tiêu chuẩn trong định lượng hoạt chất nhờ độ chính xác và độ nhạy cao, tuy nhiên phương pháp này đòi hỏi chi phí đầu tư lớn, thiết bị chuyên dụng và sử dụng lượng dung môi đáng kể.[4] Trong khi đó, phổ hấp thụ UV-Vis là một phương pháp đơn giản, nhanh và tiết kiệm hơn nhưng lại gặp hạn chế khi phổ của hai chất bị chồng lắp, gây cản trở cho việc định lượng chính xác.[5] Để khắc phục vấn đề này, nhiều phương pháp chemometrics như Classical Least Squares (CLS), Principal Component Regression (PCR) và Partial Least Squares (PLS) đã được nghiên cứu nhằm tăng khả năng tách tín hiệu và cải thiện độ chính xác phân tích đồng thời. Tuy nhiên, các phương pháp này được xây dựng trên giả định tuyến tính giữa tín hiệu phổ và nồng độ, do đó có thể giảm độ chính xác trong các hệ có tương tác phi tuyến.[6]

Trong bối cảnh đó, mạng nơ-ron nhân tạo (Artificial Neural Network – ANN) được xem là một hướng tiếp cận có nhiều tiềm năng trong hóa phân tích và kiểm nghiệm dược phẩm. ANN có khả năng học từ dữ liệu và mô hình hóa các mối quan hệ tuyến tính cũng như phi tuyến phức tạp giữa tín hiệu phổ và nồng độ chất phân tích.[7,8] Nhờ vậy, ANN có thể khai thác thông tin từ dữ liệu phổ UV-Vis đa chiều, hạn chế ảnh hưởng của sự chồng lấp phổ và cải

thiện khả năng định lượng đồng thời trong các hệ mẫu phức tạp.

Trên thế giới, ANN đã được ứng dụng trong phân tích thuốc đa thành phần bằng dữ liệu phổ. Shahlaei và cộng sự ứng dụng UV-Vis kết hợp PCA-ANN để xác định đồng thời Codeine và Acetaminophen trong huyết tương, với hệ số tương quan R > 0,99.[9] Arabzadeh và cộng sự so sánh ANN với PLS và PCR trong định lượng đồng thời Emtricitabine và Tenofovir alafenamide fumarate trong chế phẩm điều trị HIV; kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với phương pháp HPLC tham chiếu.5 Gần đây, Serag và cộng sự tích hợp thuật toán Firefly vào ANN nhằm lựa chọn biến phổ trong định lượng đồng thời Propranolol, Rosuvastatin và Valsartan bằng UV-Vis, đạt R^2 > 0,999 và RMSE < 0,006.[10]

Từ các nghiên cứu đã công bố có thể thấy ANN là một hướngt tiếp cận có nhiều tiềm năng trong phân tích thuốc đa thành phần, đặc biệt đối với các hệ mẫu có phổ chồng lấp mạnh, quan hệ tín hiệu – nồng độ phức tạp hoặc bị ảnh hưởng bởi tá dược. Trong khi đó, tại Việt Nam, các nghiên cứu về phổ kết hợp chemometrics trong kiểm nghiệm dược phẩm đã có nền tảng nhất định, nhưng chủ yếu tập trung vào các phương pháp tuyến tính như CLS, PCR, PLS hoặc các kỹ thuật phân tích đa biến khác. Một số nghiên cứu trong nước đã ứng dụng ANN trong lĩnh vực dược, chẳng hạn tối ưu hóa công thức hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa chứa rosuvastatin, nhưng việc ứng dụng ANN để định lượng đồng thời các hoạt chất trong thuốc đa thành phần bằng dữ liệu phổ UV-Vis vẫn còn hạn chế.[11]

Từ khoảng trống nghiên cứu trên, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài: "Ứng dụng mạng nơ-ron nhân tạo để phân tích đồng thời các hoạt chất trong thuốc đa thành phần" nhằm tối ưu mô hình ANN để xác định đồng thời các hoạt chất trong chế phẩm, đồng thời ứng dụng mô hình này để phân tích một số thuốc đa thành phần đang lưu hành. Việc triển khai phương pháp UV-Vis kết hợp ANN hướng đến xây dựng một quy trình phân tích nhanh, chính xác, tiết kiệm chi phí và giảm tiêu thụ dung môi, phù hợp với điều kiện kiểm nghiệm dược phẩm trong nước.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Phương pháp mạng nơ-ron nhân tạo kết hợp phổ UV-Vis để định lượng đồng thời hoạt chất trong thuốc đa thành phần.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết bị

Máy phân tích quang phổ hai chùm tia UH5300 – model: 3J1-0015 (Hitachi – Nhật), khoảng quét bước sóng 190 – 1100 nm, kết nối với máy tính để chứa dữ liệu. Cuvet thạch anh hãng Chrom Tech: kích thước 10 mm × 10 mm × 35 mm.

Cân phân tích 4 chữ số thập phân Ohaus Mỹ. Máy cất nước 2 lần Bibby Scientific A4000D – Anh, bể rung siêu âm Elma – Đức. Micropipet Boeco – Đức các loại: 10 - 100 µL; 20 - 200 µL; 100 - 1000 µL.

Phần mềm: Python 3.12.0; PyCharm 2026.1 chạy trên máy tính Windows 11 Pro, RAM 32 GB, Card 6G NVIDIA RTX 3050, Intel(R) Core(TM) i5-14400F (2.50 GHz).

Hóa chất

Chất chuẩn: Bisoprolol (BIS) 99,6%, Hydrochlorothiazide (HCT) 99,8%, Atorvastatin Calcium (ATO) 95,2%, Ezetimib (EZE) 99,8%, Metronidazole (MTZ) 99,9%, Spiramycin (SPI) 4220 đơn vị IU/mg nguyên trạng được mua từ Viện Kiểm nghiệm Thành phố Hồ Chí Minh.

Chuẩn bị chất chuẩn: Do các hoạt chất đều có độ tan tốt trong methanol (MeOH) và dung dịch pha trong MeOH có thể bảo quản lạnh

trong thời gian dài mà không bị phân hủy, MeOH được lựa chọn làm dung môi pha chế trong suốt quá trình nghiên cứu. Dung dịch chuẩn gốc của từng hoạt chất ở nồng độ 1000 µg/mL được chuẩn bị bằng cách hòa tan chính xác khoảng 0,0500 g chất chuẩn trong bình định mức 50 mL với MeOH, có hỗ trợ siêu âm để đảm bảo hòa tan hoàn toàn, sau đó chuyển sang bình thủy tinh tối màu và bảo quản ở nhiệt độ 2 – 8 °C. Các dung dịch làm việc được pha hàng ngày bằng cách pha loãng trực tiếp từ dung dịch chuẩn gốc theo tỉ lệ tính toán phù hợp; trước khi sử dụng, dung dịch chuẩn gốc được lấy ra khỏi tủ lạnh và để cân bằng về nhiệt độ phòng (25 °C) nhằm đảm bảo tính đồng nhất trong quá trình pha chế.

Chuẩn bị mẫu thuốc: Cân chính xác 20 viên, tính khối lượng trung bình của mỗi viên. Nghiền mịn thuốc, cân một lượng chính xác m g bột thuốc (tương ứng với hàm lượng phù hợp với mỗi loại thuốc) cho vào bình định mức 50 mL, thêm vừa đủ dung môi để hòa tan thuốc, siêu âm 5 phút, lọc lấy phần dịch lọc bằng màng lọc 0,45 µm. Hút lượng chính xác V mL dịch lọc vào bình định mức 10 mL, thêm dung môi vừa đủ, lấy dung dịch quét phổ hấp thụ UV-Vis

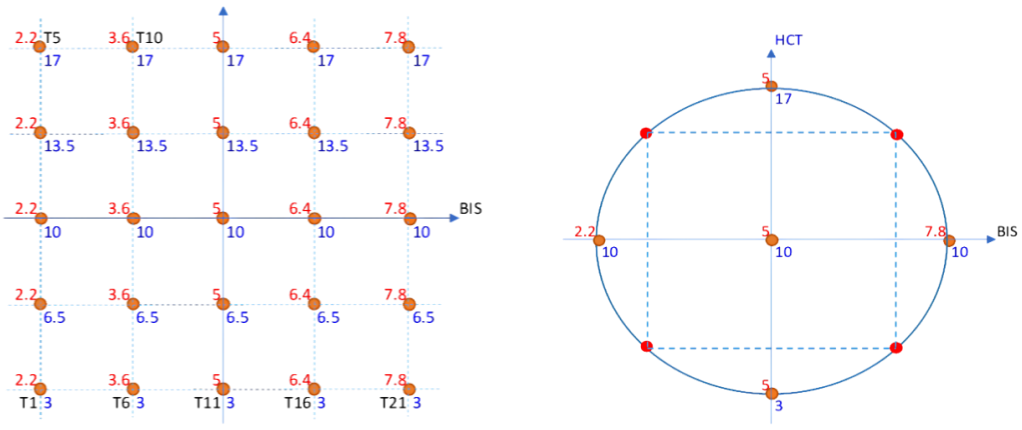
Hàm lượng của hoạt chất trong mẫu thuốc được tính theo công thức:

$$m_X = \frac{C.V.p}{1000}\ (mg) \qquad (1)$$

Trong đó, m_X: hàm lượng của hoạt chất trong mẫu; C: nồng độ hoạt chất (µg/mL); V: thể tích pha mẫu thuốc (50 mL); p: hệ số pha loãng (20 lần).

Thiết kế thí nghiệm

Trong phân tích đa biến, thiết kế thí nghiệm cho tập hiệu chuẩn và tập đánh giá mô hình cần đảm bảo năm yêu cầu cơ bản: có mặt đầy đủ các thành phần trong mẫu phân tích, bao trùm toàn bộ không gian nồng độ cần xác định, điều kiện tương đồng với thực tế phân tích, nồng độ các mẫu không tương quan nhau và tổng độ hấp thụ không vượt quá giới hạn thiết bị.[12] Trong nghiên cứu này, hai kiểu thiết kế được áp dụng là thiết kế giai thừa đầy đủ và thiết kế phức hợp trung tâm nhằm xây dựng tập hiệu chuẩn và tập kiểm tra, từ đó tối ưu hóa mô hình và nâng cao độ tin cậy của kết quả phân tích (**Hình 1**).



Hình 1. Minh họa thiết kế mô hình tập hiệu chuẩn và tập thẩm định của BIS và HCT

Phương pháp ANN

Một mạng nơ-ron có thể bao gồm từ một đến nhiều nơ-ron, trong đó mỗi nơ-ron hoạt động như một đơn vị xử lý thông tin. Khi các nơ-ron được kết nối với nhau, chúng hình thành nên một mạng có khả năng tính toán.[7] Mô hình

mạng nơ-ron được sử dụng rộng rãi nhất là mô hình mạng nhiều tầng truyền thẳng (MLP). MLP có khả năng biểu diễn quan hệ phi tuyến thông qua việc bổ sung thêm một hoặc nhiều lớp ẩn có hàm kích hoạt phi tuyến.[7] Một mạng MLP tổng quát bao gồm ba lớp cơ bản:

- Lớp đầu vào (Input layer): gồm ni nơ-ron, tiếp nhận dữ liệu
- Lớp ẩn (Hidden layer): gồm nh nơ-ron tính toán tổng có trọng số của đầu vào rồi biến đổi qua hàm kích hoạt tuyến tính hoặc phi tuyến.
- Lớp đầu ra (Output layer): gồm các nơ-ron cung cấp kết quả dự đoán

Quá trình huấn luyện MLP thường sử dụng thuật toán lan truyền ngược sai số (Backpropagation). Thuật toán này hoạt động bằng cách truyền dữ liệu từ lớp đầu vào đến lớp đầu ra để tính sai số, sau đó lan truyền sai số ngược trở lại nhằm điều chỉnh các trọng số kết nối. Quá trình lặp lại nhiều lần giúp giảm sai số và tối ưu hóa khả năng dự đoán của mô hình.[7]

Quy trình xây dựng và tối ưu thông số mô hình ANN

Dữ liệu phổ UV-Vis được tiền xử lý và lựa chọn các bước sóng đặc trưng bằng thuật toán di truyền GA-PLS (Genetic Algorithm-Partial Least Squares) nhằm giảm nhiễu và giữ lại các biến đầu vào có giá trị phân tích cao. Dữ liệu sau đó được chia thành tập hiệu chuẩn và tập thẩm định. Mô hình ANN được xây dựng theo kiến trúc mạng truyền thẳng nhiều lớp, trong đó các thông số như số lớp ẩn, số nơ-ron, hàm kích hoạt và tốc độ học được khảo sát để xác định cấu trúc tối ưu. Mô hình cuối cùng được huấn luyện để mô tả mối quan hệ giữa tín hiệu phổ và nồng độ hoạt chất, với mục tiêu đạt sai số dự đoán thấp nhất.

III. KẾT QUẢ

1. Thiết lập và tối ưu hóa cấu trúc mạng

Bước đầu tiên trong quá trình xây dựng mô hình ANN là tối ưu hóa dữ liệu đầu vào và kiến trúc mạng nhằm đạt được hiệu suất dự đoán tốt nhất cho từng hoạt chất. Dữ liệu đầu vào ban đầu bao gồm 401, 201 và 301 bước sóng từ phổ UV-Vis lần lượt của các chế phẩm AgimDogyl, Atovze 10/10 và Bisoplus HCT, trong khi lớp đầu ra gồm một nơ-ron đại diện cho nồng độ của từng dược chất. Trước khi đưa vào mô hình, dữ liệu phổ được tiền xử lý và chọn lọc nhằm giảm số lượng biến đầu vào, loại bỏ các vùng phổ ít mang thông tin hoặc có thể gây nhiễu trong quá trình huấn luyện. Thuật toán di truyền GA được sử dụng như một công cụ hỗ trợ để lựa chọn các bước sóng đặc trưng có ý nghĩa nhất đối với khả năng dự đoán của mô hình. Sau quá trình chọn lọc, số bước sóng đầu vào tối ưu cho MTZ, SPI, EZE, ATO, BIS và HCT lần lượt là 41, 41, 35, 35, 29 và 40 bước sóng. Các tập bước sóng này được sử dụng làm dữ liệu đầu vào cho mô hình ANN tương ứng, giúp giảm độ phức tạp của dữ liệu, tăng hiệu quả huấn luyện và nâng cao khả năng dự đoán đồng thời các hoạt chất trong mẫu phân tích.

Dựa trên khuyến nghị của các nghiên cứu trước đó về sự cân bằng giữa khả năng học và khả năng tổng quát hóa, kiến trúc ANN với một đến hai lớp ẩn và số nơ-ron trong khoảng 4 - 128 được khảo sát.13 Các tham số kiến trúc mạng và tốc độ học được tối ưu hóa tự động bằng thuật toán Bayesian Optimization. Số nơ-ron tối ưu được lựa chọn dựa trên giá trị RMSE thấp nhất, đồng thời đảm bảo tính ổn định và khả năng tổng quát hóa của mô hình. Quá trình tối ưu hóa đồng thời xác định tập bước sóng đặc trưng cho từng hoạt chất nhằm loại bỏ các bước sóng không mang thông tin phân tích có giá trị, giảm nhiễu và tăng hiệu quả huấn luyện. Cấu trúc mạng tối ưu và tham số khác được trình bày trong **Bảng 1**.

Bảng 1. Các tham số tối ưu của ANN cho MTZ, SPI, EZE, ATO, BIS và HCT

Các tham số mô hình ANN	*thuốc AgimDogyl*		*thuốc Atovze 10/10*		*thuốc Bisoplus HCT*	
	MTZ (µg/mL)	SPI (IU/mL)	EZE (µg/mL)	ATO (µg/mL)	BIS (µg/mL)	HCT (µg/mL)
Cấu trúc mạng	41-96-32-1	41-64-1	35-96-1	35-64-32-1	29-53-1	40-56-6-1
Số lớp ẩn	2	1	1	2	1	2
Learning Rate	0,003343122	0,003897685	0,005624	0,005795	0,001769	0,000012
Thuật toán	Adam					
Hàm kích hoạt	ReLU					

Ghi chú: Tất cả mô hình sử dụng thuật toán lan truyền ngược sai số, bộ tối ưu Adam và hàm kích hoạt ReLU.

Kết quả tối ưu hóa cho thấy ba hoạt chất SPI, EZE và BIS đạt hiệu suất tốt nhất với một lớp ẩn, trong khi MTZ, ATO và HCT yêu cầu hai lớp ẩn, phản ánh mức độ phức tạp khác nhau trong mối quan hệ giữa tín hiệu phổ UV-Vis và nồng độ dược chất. Toàn bộ mô hình sử dụng thống nhất thuật toán Adam và hàm kích hoạt ReLU. Đáng chú ý, learning rate tối ưu của các hoạt chất trong cùng chế phẩm có xu hướng tương đồng, ngoại trừ Bisoplus HCT có sự khác biệt rõ rệt giữa BIS và HCT, có thể phản ánh sự khác biệt về đặc tính lý hóa giữa hai hoạt chất này tuy nhiên đều tương thích với cơ chế tự điều chỉnh tốc độ học của Adam đảm bảo hội tụ ổn định cho toàn bộ mô hình.

Các mô hình ANN cho kết quả dự đoán tốt với hệ số hồi quy R^2 đạt từ 0,9945 đến 0,9999 và giá trị RMSECV dao động từ 0,0744 đến 0,7194 (**Bảng 2**). Các chỉ số này cho thấy mô hình ANN có khả năng dự đoán nồng độ đồng thời các hoạt chất trong chế phẩm phối hợp với độ chính xác và độ tin cậy cao.

Bảng 2. Thông số hiệu suất của tập hiệu chuẩn được tính toán cho từng mô hình đề xuất

Giá trị thống kê	*thuốc AgimDogyl*		*thuốc Atovze 10/10*		*thuốc Bisoplus HCT*	
	MTZ (µg/mL)	SPI (IU/mL)	EZE (µg/mL)	ATO (µg/mL)	BIS (µg/mL)	HCT (µg/mL)
Slope	0,9959	0,9982	0,9803	1,0072	0,9896	0,9506
RMSECV	0,0744	0,2496	0,5243	0,7194	0,3047	0,5923
RMSEC	0,0533	0,1628	0,5007	0,7003	0,0834	0,4205
R^2	0,9999	0,9999	0,9945	0,9947	0,9957	0,9983

Ghi chú: RMSEC: sai số bình phương trung bình hiệu chuẩn; RMSECV: sai số bình phương trung bình thẩm định chéo; R^2: hệ số xác định.

2. Đánh giá mô hình mạng nơ-ron nhân tạo ANN

Độ đúng

Tiến hành đánh giá độ đúng bằng phương pháp thêm chuẩn trên nền mẫu ở các mức nồng độ 80%, 100%, 120% nồng độ định lượng, tương ứng với các mẫu M1, M2, M3. Quét phổ hấp thụ UV-Vis của các dung dịch trên trong khoảng bước sóng ứng với từng loại thuốc nêu trên. Kết quả độ đúng của phương pháp được trình bày trong **Bảng 3**.

Bảng 3. Kết quả đánh giá độ thu hồi sử dụng kỹ thuật thêm chuẩn

Mẫu	*thuốc AgimDogyl*		*thuốc Atovze 10/10*		*thuốc Bisoplus HCT*	
	MTZ (%)	SPI (%)	EZE (%)	ATO (%)	BIS (%)	HCT (%)
M1	96,6	104,1	102,4	104,4	98,7	91,8
M2	98,3	104,2	100,0	102,5	103,3	95,2
M3	96,6	102,4	97,9	98,3	98,8	93,3

Ghi chú: M1, M2, M3 tương ứng với mức nồng độ thêm chuẩn 80%, 100% và 120% so với nồng độ định lượng. Giới hạn chấp nhận: 90–107% theo AOAC (nồng độ < 100 µg/mL).

Phần trăm thu hồi của tất cả các hoạt chất tại ba mức nồng độ khảo sát đều nằm trong khoảng 90 - 107% theo tiêu chuẩn AOAC đối với mức nồng độ dưới 100 µg/mL. Vì vậy, có thể kết luận phương pháp định lượng đồng thời các hoạt chất bằng ANN đạt yêu cầu về độ đúng theo AOAC.

Độ chính xác

Độ lặp lại được đánh giá thông qua phân tích lặp lại 6 mẫu thử của từng chế phẩm bắt đầu từ cân bột thuốc được mô tả trong mục 2 (chuẩn bị mẫu thuốc). Độ chính xác trung gian được thực hiện tương tự như ngày thứ 1 nhưng được thực hiện ở ngày khác và được chuẩn bị bởi người khác. Kết quả được trình bày ở **Bảng 4** và **Bảng 5**.

Bảng 4. Kết quả độ lặp lại của mô hình ANN

Mẫu	*thuốc AgimDogyl*		*thuốc Atovze 10/10*		*thuốc Bisoplus HCT*	
	MTZ (µg/mL)	SPI (IU/mL)	EZE (µg/mL)	ATO (µg/mL)	BIS (µg/mL)	HCT (µg/mL)
n	6	6	6	6	6	6
Trung bình	14,87	93,24	9,95	10,09	4,89	12,52
RSD (%)	0,95	1,67	1,32	1,36	0,99	0,71

Ghi chú: n = 6; RSD%: độ lệch chuẩn tương đối. Giới hạn chấp nhận RSD% ≤ 5,3% theo AOAC

Kết quả cho thấy giá trị RSD của hàm lượng (mg) trong một viên thuốc ở các mẫu đều nhỏ hơn 5,3% (theo AOAC áp dụng cho mức nồng độ dưới 100 µg/mL). Như vậy độ chính xác của phương pháp đạt yêu cầu.

So sánh độ lặp lại khi đánh giá hàm lượng của mỗi thành phần trong các thuốc giữa các ngày và người thực hiện khác nhau bằng kiểm định F và t, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về độ lặp lại và giá trị trung bình có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Kết quả độ chính xác trung gian của mô hình ANN

Mẫu	*thuốc AgimDogyl*		*thuốc Atovze 10/10*		*thuốc Bisoplus HCT*	
	MTZ (µg/mL)	SPI (IU/mL)	EZE (µg/mL)	ATO (µg/mL)	BIS (µg/mL)	HCT (µg/mL)
Trung bình	14,87	93,24	10,09	9,96	4,93	12,48
RSD (%)	0,95	1,67	1,46	0,79	0,99	0,72
$F_{tính}$	1,33	1,20	1,26	3,01	1,04	0,03
$F_{tra\ bảng\ (0,05;\ 5;\ 5)}$	4,28					

Ghi chú: Ftính được so sánh với Ftra bảng ($\alpha = 0,05; df_1 = df_2 = 5$) = 4,28. Ftính < Ftra bảng:* không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa độ lặp lại và độ chính xác trung gian.*

Kết quả cho thấy giá trị RSD của hàm lượng (mg) trong một viên thuốc ở các mẫu đều nhỏ hơn 5,3% (theo AOAC áp dụng cho mức nồng độ dưới 100 µg/mL). Như vậy độ chính xác của phương pháp đạt yêu cầu.

So sánh độ lặp lại khi đánh giá hàm lượng của mỗi thành phần trong các thuốc giữa các ngày và người thực hiện khác nhau bằng kiểm định F và t, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về độ lặp lại và giá trị trung bình có ý nghĩa thống kê.

3. Áp dụng phương pháp ANN để xác định hàm lượng các thành phần trong một số thuốc thực tế

Kết quả định lượng các hoạt chất trong ba loại dược phẩm bằng phương pháp ANN cho thấy khả năng dự báo tương đối chính xác khi so sánh với các phương pháp đối chiếu như HPLC và vi sinh được thể hiện trong **Bảng 6**. Cụ thể, cả 3 thuốc đều có giá trị trung bình giữa hai phương pháp có sự tương đồng cao và các giá trị kiểm định t-test đều nhỏ hơn giá trị tra bảng, chứng tỏ không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê.

Bảng 6. Kết quả định lượng thuốc đa thành phần bằng phương pháp ANN và phương pháp tham chiếu

Mẫu	*thuốc AgimDogyl*				*thuốc Atovze 10/10*				*thuốc Bisoplus HCT*			
	MTZ (mg)		SPI (IU)		EZE (mg)		ATO (mg)		BIS (mg)		HCT (mg)	
	ANN	HPLC	ANN	Vi sinh	ANN	HPLC	ANN	HPLC	ANN	HPLC	ANN	HPLC
M1	123,05	124,54	770028	774172	9,94	9,93	9,94	9,72	4,98	4,89	12,95	13,12
M2	121,64	123,25	779194	768611	9,95	9,85	9,85	9,66	4,97	4,94	12,57	13,05
M3	123,33	123,25	780556	765896	9,80	10,09	10,05	9,93	4,85	4,91	12,54	12,97
M4	-	-	-	-	10,12	-	9,89	-	-	4,87	-	13,02
M5	-	-	-	-	10,17	-	9,99	-	-	4,91	-	13,16
M6	-	-	-	-	9,87	-	9,83	-	-	4,92	-	13,08
Trung bình	122,67	123,54	776592,60	769559,90	9,98	9,96	9,93	9,77	4,94	4,91	12,69	13,07
df	4		4		7		7		2		2	
t-test	1,19		1,71		0,18		2,04		0,71		-2,817	
t-tra bảng	2,78		2,78		2,37		2,37		2,37		4,303	

Ghi chú: (–): không có dữ liệu tại mẫu này. Kiểm định t được thực hiện dựa trên giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của từng phương pháp; ttính < ttra bảng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở độ tin cậy 95%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy mô hình mạng nơ-ron nhân tạo đã được xây dựng và tối ưu hóa thành công để định lượng đồng thời các hoạt chất trong thuốc đa thành phần dựa trên dữ liệu phổ UV-Vis. Các mô hình tối ưu đạt hệ số xác định cao, từ 0,9945 đến 0,9999, đồng thời RMSECV nằm trong khoảng 0,0744 - 0,7194, cho thấy khả năng mô tả tốt mối quan hệ giữa tín hiệu phổ và nồng độ hoạt chất. Điều này phù hợp với đặc điểm của ANN là có khả năng học và xử lý các quan hệ phi tuyến, đặc biệt hữu ích trong trường hợp phổ hấp thụ của các thành phần bị chồng lấp và khó định lượng bằng phương pháp quang phổ trực tiếp.

Việc áp dụng mô hình trên ba chế phẩm gồm AgimDogyl, Atovze 10/10 và Bisoplus HCT cho thấy phương pháp không chỉ phù hợp với một cặp hoạt chất cụ thể mà có thể mở rộng cho nhiều hệ thuốc đa thành phần khác nhau. Các hoạt chất được khảo sát thuộc các nhóm điều trị và có đặc tính hóa lý khác nhau, nhưng mô hình vẫn cho kết quả dự đoán đạt yêu cầu. Tỷ lệ thu hồi nằm trong khoảng 90 - 107%, cùng với giá trị RSD% của độ lặp lại và độ chính xác trung gian đều thấp hơn giới hạn cho phép,

chứng tỏ phương pháp có độ đúng và độ chính xác phù hợp theo hướng dẫn AOAC. Bên cạnh đó, kết quả định lượng trên mẫu thực tế không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với phương pháp tham chiếu HPLC hoặc vi sinh, cho thấy phương pháp ANN có khả năng cung cấp kết quả đáng tin cậy trong phân tích kiểm nghiệm.

So với các phương pháp tham chiếu như HPLC, phương pháp UV-Vis kết hợp ANN có ưu điểm là quy trình phân tích đơn giản hơn, thời gian thực hiện nhanh hơn và lượng dung môi sử dụng thấp hơn. Đây là lợi thế quan trọng trong bối cảnh các phòng kiểm nghiệm cần những phương pháp phân tích nhanh, tiết kiệm và phù hợp với xu hướng hóa học xanh. Ngoài ra, việc sử dụng dữ liệu phổ toàn phần hoặc các bước sóng đặc trưng giúp mô hình khai thác được nhiều thông tin hơn so với phương pháp quang phổ đơn biến truyền thống, từ đó cải thiện khả năng định lượng trong các hệ mẫu có phổ chồng lấp.

Tuy nhiên, phương pháp cũng có một số hạn chế cần được xem xét. Hiệu năng của mô hình ANN phụ thuộc nhiều vào chất lượng và mức độ đại diện của tập dữ liệu hiệu chuẩn. Nếu số lượng mẫu chưa đủ lớn hoặc không bao phủ tốt khoảng nồng độ phân tích, mô hình có thể gặp hiện tượng quá khớp và giảm khả năng dự đoán trên mẫu mới. Bên cạnh đó, quá trình xây dựng mô hình đòi hỏi người thực hiện có kiến thức nhất định về xử lý dữ liệu, thống kê và học máy, đây có thể là rào cản khi triển khai trong kiểm nghiệm thường quy. Do đó, các nghiên cứu tiếp theo cần mở rộng số lượng mẫu, đánh giá thêm độ ổn định của mô hình theo thời gian và chuẩn hóa quy trình xây dựng mô hình để tăng khả năng ứng dụng thực tế.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng thành công mô hình mạng nơ-ron nhân tạo kết hợp phổ UV-Vis để định lượng đồng thời các hoạt chất trong một số thuốc đa thành phần. Kết quả cho thấy phương pháp có cho kết quả tương đương với các phương pháp tham chiếu, đồng thời có ưu điểm về thời gian phân tích, chi phí và mức tiêu thụ dung môi. Phương pháp này góp phần mở rộng hướng ứng dụng trí tuệ nhân tạo trong kiểm nghiệm dược phẩm, tạo tiền đề cho việc phát triển các quy trình phân tích nhanh, hiệu quả và phù hợp hơn với điều kiện kiểm soát chất lượng thuốc trong thực tiễn.

TUYÊN BỐ CỦA TÁC GIẢ

Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Y Sinh học, Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng

Nguồn tài trợ:

Không có nguồn tài trợ.

Xung đột lợi ích:

Nhóm tác giả cam kết không có bất kỳ xung đột lợi ích nào liên quan đến quá trình thực hiện nghiên cứu, phân tích kết quả và công bố bài báo này. Nghiên cứu không chịu sự chi phối của bất kỳ cá nhân, tổ chức hoặc đơn vị tài trợ nào có thể ảnh hưởng đến tính khách quan và trung thực của kết quả nghiên cứu.

Công bố trước đó (nếu có):

Hội nghị sinh viên nghiên cứu khoa học Trường Đại học Kỹ thuật Y - Dược Đà Nẵng 2026.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bell DSH. Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes Obes Metab*.

2013;15(4):291-300. DOI: 10.1111/dom.12015

2. Wilkins CA, Hamman H, Hamman JH, Steenekamp JH. Fixed-dose combination formulations in solid oral drug therapy: advantages, limitations, and design features. *Pharmaceutics*. 2024;16(2):178. DOI: 10.3390/pharmaceutics16020178

3. Fang Z, Zhang H, Guo J, Guo J. Overview of therapeutic drug monitoring and clinical practice. *Talanta*. 2024;266(Pt 1):124996. DOI: 10.1016/j.talanta.2023.124996

4. Elsonbaty A, Serag A, Abdulwahab S, Hassan WS, Eissa MS. Analysis of quinary therapy targeting multiple cardiovascular diseases using UV spectrophotometry and chemometric tools. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2020;238:118415. DOI: 10.1016/j.saa.2020.118415

5. Arabzadeh V, Sohrabi MR, Goudarzi N, Davallo M. Using artificial neural network and multivariate calibration methods for simultaneous spectrophotometric analysis of emtricitabine and tenofovir alafenamide fumarate in pharmaceutical formulation of HIV drug. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2019;215:266-275. DOI: 10.1016/j.saa.2019.02.077

6. Mamouei M, Budidha K, Baishya N, Qassem M, Kyriacou PA. An empirical investigation of deviations from the Beer-Lambert law in optical estimation of lactate. *Sci Rep*. 2021;11:13734. DOI: 10.1038/s41598-021-92850-4

7. Ganadu ML, Lubinu G, Tilocca A, Amendolia SR. Spectroscopic identification and quantitative analysis of binary mixtures using artificial neural networks. *Talanta*. 1997;44:1901-1909. DOI: 10.1016/S0039-9140(97)00088-X

8. Dastres R, Soori M. Artificial neural network systems. *International Journal of Imaging and Robotics*. 2021;21(2):13-25.

9. Shahlaei M, Andisheh H, Derakhshandeh K, SadrJavadi K, Azami M. A novel method for simultaneous determination of codeine and acetaminophen in plasma by combination of UV Vis spectroscopy and artificial neural network. *J Rep Pharm Sci*. 2014;3(2):141-158. DOI: 10.4103/2322-1232.222557

10. Serag A, Abduljabbar MH, Althobaiti YS, et al. UV-Vis spectroscopy coupled with firefly algorithm-enhanced artificial neural networks for the determination of propranolol, rosuvastatin, and valsartan in ternary mixtures. *Sci Rep*. 2025;15:10838. DOI: 10.1038/s41598-025-89187-7

11. Vu GTT, Phan NT, Nguyen HT, et al. Application of the artificial neural network to optimize the formulation of self-nanoemulsifying drug delivery system containing rosuvastatin. *J Appl Pharm Sci*. 2020;10(9):001-011. DOI: 10.7324/JAPS.2020.10901

12. Kramer R. *Chemometric Techniques for Quantitative Analysis*. 1st ed. CRC Press; 1998. DOI: 10.1201/9780203909805

13. Cirovic DA. Feed-forward artificial neural networks: applications to spectroscopy. *TrAC Trends Anal Chem*. 1997;16(3):148-155. DOI: 10.1016/s0165-9936(97)00007-1