

Štúdium lokálnych anestetík

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

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

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

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

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

Došlo 2. srpna 2010 / Prijato 10. září 2010

SÚHRN

Štúdium lokálnych anestetík

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

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

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

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 205–209

SUMMARY

Studies of local anaesthetics

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

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

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

Adresa pre korešpondenciu:

prof. Ing. Ján Mocák, DrSc.

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

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

e-mail: jan.mocak@ucm.sk

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

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

Čes. slov. Farm., 2010; 59, 205–209

Má

Úvod

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

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

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

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

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

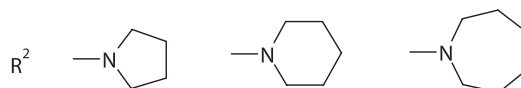
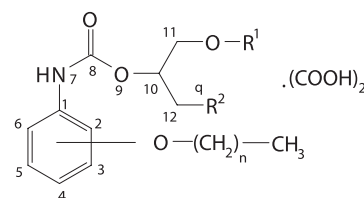
Tab. 1. Základné charakteristiky študovaných látok

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

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

velký význam v predikcii povrchovej a infiltračnej lokálnej anestézie.

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



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

POKUSNÁ ČASŤ

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

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

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

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

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

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

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

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

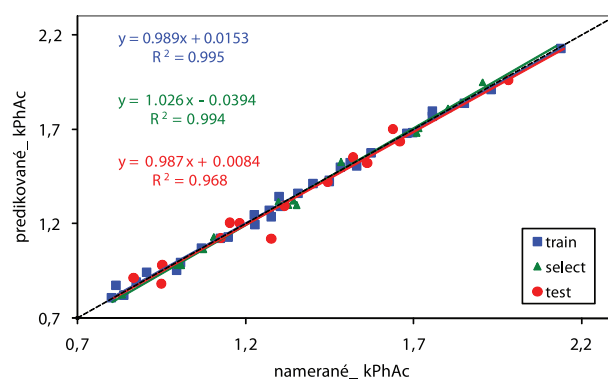
Pri optimalizácii architektúry neurónových sietí sa použil trojvrstvový perceptrón zložený z (a) 13 vstupných, 2 skrytých a 1 výstupného neurónu pri predikcii $kPhAc$, (b) 16 vstupných, 3 skrytých a 1 výstupného neurónu pri predikcii $kPhMe$, (c) 19 vstupných, 2 skrytých a 1 výstupného neurónu pri predikcii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

VÝSLEDKY A DISKUSIA

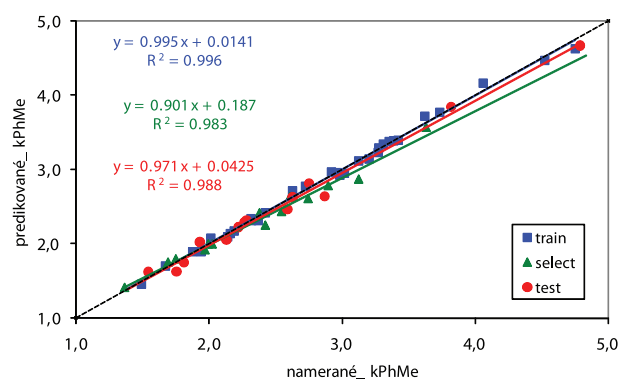
V doterajších prácach, ktoré boli venované vzťahom štruktúra – aktivita v skupine lokálne anestetických účinných bázičných karbamátov, boli zistené súvislosti medzi lipo/hydrofilnou vyváženosťou molekuly a účinnosťou, niektorými elektrónovými deskriptormi a anestetickou účinnosťou, ako aj inými fyzikálnochemickými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

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

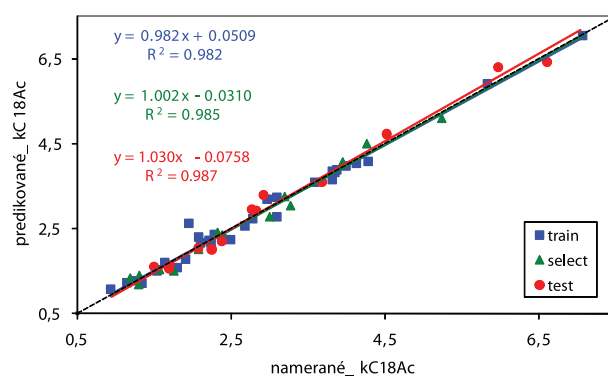
Metóda HPLC sa použila predovšetkým na modelovanie podmienok penetrácie uvedených látok k aktívnemu centru. Z tohto hľadiska sa využili dve stacionárne chemicky viazané fázy – $C18$ kolóna, kde sa predovšetkým uplatňujú nepolárne interakcie, a fenylová kolóna, kde prevažujú interakcie cez π - π komplexy.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



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



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



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

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

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

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

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

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

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

ZÁVERY

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

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

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

LITERATÚRA

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