Farmacie 4/05 27.6.2005 8:07 Stránka 163
proLékaře.cz | 9.1.2026

ČESKÁ A SLOVENSKÁ FARMACIE
Ročník LIV – Číslo 4 – ČERVENEC 2005

METODY UMĚLÉ INTELIGENCE: NOVÝ TREND VE FARMACII

DOHNAL V., KUČA K.[1], JUN D.[1]

Mendelova zemědělská a lesnická univerzita Brno, Agronomická fakulta, Ústav technologie potravin
[1]Univerzita obrany Hradec Králové, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra toxikologie

SOUHRN

Metody umělé inteligence: Nový trend ve farmacii

Umělé neuronové sítě (ANN) jsou spolu s genetickými algoritmy jednou z mnoha metod řazených do skupiny metod umělé inteligence. Jejich aplikací na farmaceutická data je možné získat informace o vnitřní struktuře těchto dat, vytvořit model (tzv. adaptovat umělou neuronovou síť), či v některých případech extrahovat pravidla, na jejichž základě jsou data uspořádána. S pomocí adaptované ANN je dokonce možné predikovat tato data i pro látky, které nebyly použity v adaptační fázi. ANN mají obrovský potenciál ve farmaceutickém výzkumu, interpretaci analytických, farmakokinetických či toxikologických dat.

K l í č o v á s l o v a: umělé neuronové sítě – molekulové deskriptory – QSAR – QSPR

Čes. slov. Farm., 2005; 54, 163–167

SUMMARY

Methods of Artificial Intelligence: A New Trend in Pharmacy

Artificial neural networks (ANN) and genetic algorithms are one group of methods called artificial intelligence. The application of ANN on pharmaceutical data can lead to an understanding of the inner structure of data and a possibility to build a model (adaptation). In addition, for certain cases it is possible to extract rules from data. The adapted ANN is prepared for the prediction of properties of compounds which were not used in the adaptation phase. The applications of ANN have great potential in pharmaceutical industry and in the interpretation of analytical, pharmacokinetic or toxicological data.

K e y w o r d s: artificial neural networks – molecular descriptors – QSAR – QSPR

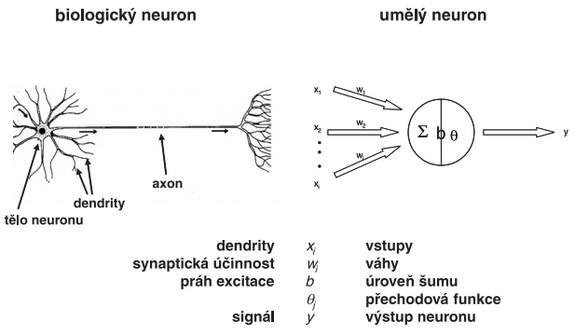
Čes. slov. Farm., 2005; 54, 163–167 *Má*

Vývoj nového léku je v dnešní době velmi dlouhým a finančně velmi náročným procesem. Celkové náklady na vývoj komerčně dostupného léku ve Spojených státech amerických jsou odhadovány na 359 milionů dolarů a délka tohoto vývoje představuje více než 10 let. Z počátečního počtu 5000 testovaných látek je nakonec jediná uvedena na trh. Ostatní jsou vyřazeny buď v předklinických testech (*in vitro*, *in vivo*, 1–3 roky), nebo pak ve druhé fázi, kdy je na lidech testována bezpečnost (několik měsíců), krátkodobé podávání (více než 2 roky) a nakonec bezpečnost, dávkování a účinnost látky. Klinické testy vyřadí přes 80 % všech látek. Posledním krokem před uvedením na trh je schvalování orgánem U.S. Food and Drug Adminstration na základě dat získaných od výrobce. I po uvedení na trh je léčivo stále pod dohledem [1, 2].

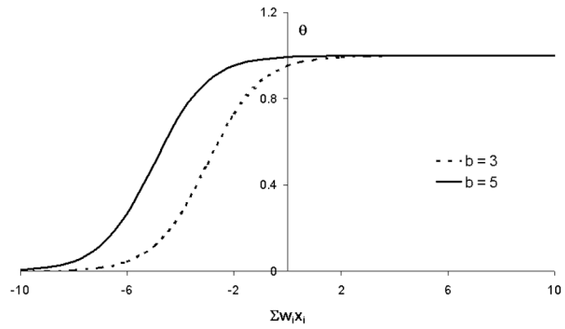
Je zřejmé, že náklady a čas potřebný k vývoji léčiva jsou velmi vysoké. Jakékoliv zlepšení tohoto procesu znamená značnou úsporu finančních prostředků a dřívější uvedení přípravku na trh. Výběr vhodných látek pro první fázi neprobíhá náhodně, ale bývá použita celá řada statistických metod. Zejména se jedná o prohledávání knihoven sloučenin, modelování vztahu mezi strukturou a biologickou aktivitou látky (structure-activity relationship – SAR; quantitative-SAR – QSAR) a o predikci absorpce, distribuce, metabolizmu a exkrece (adsorption, distribution, metabolism and excretion – ADME). Jedněmi z perspektivních metod pro tento účel jsou metody umělé inteligence.

Pojem umělá inteligence (artificial inteligence – AI) byl definován Marvinem Minskym jako „věda, zabývající se tím jak přinutit stroje projevovat se takovým chováním, které by v případě člověka vykazovalo potřebu inteligence“ [3]. Pro posuzování toho, zda je stroj inteligentní či nikoliv, byl před více než půl stoletím navržen Alanem Turingem test [4]. Zkráceně se jedná o to, že stroj i člověk

proLékaře.cz | 9.1.2026



Obr. 1. Srovnání funkce biologického a umělého neuronu (dle 34).



Obr. 2. Průběh sigmoidní přechodové funkce

odpovídají na otázky a nezúčastněný pozorovatel má určit, které odpovědi pocházejí od stroje a které od člověka. Vzhledem k tomu, že se jedná pouze o jednu z oblastí lidského myšlení, je tento test stále modifikován a rozvíjen. Mezi metody UI patří kromě jiných také umělé neuronové sítě (artificial neural network – ANN), expertní systémy a genetické algoritmy. Tyto tři oblasti jsou nejvíce používány v přírodních vědách.

Umělé neuronové sítě byly navrženy jako výpočetní systém kopírující svou biologickou předlohu – mozek. Ten obsahuje kolem 10^{11} neuronů a 10^{14} spojů mezi nimi. Vzhledem ke složitosti a neúplné objasněnosti dějů v něm probíhajících simulují ANN pouze některé z nich. I to však stačí k tomu, aby bylo možné ANN „naučit“ či adaptovat na konkrétní řešený úkol a následně ji využít k výpočtu („predikci“). Z matematického hlediska se tedy jedná o vytvoření modelu a jeho následnou aplikaci.

Stejně jako se mozek skládá z neuronů, propojených vhodným způsobem synapsemi, je též ANN sestavena ze vzájemně propojených výpočetních jednotek – umělých neuronů (artificial neuron – AN). Na obrázku 1 je porovnání biologického a umělého neuronu. V nejčastěji používaných typech ANN jsou umělé neurony poskládány do vrstev. Ty mohou sloužit ke vstupu dat (vstupní vrstva), k vlastním výpočtům (jedna či více skrytých vrstev) a konečně k jejich výstupu (výstupní vrstva). Přítomnost a počet skrytých vrstev ve struktuře ANN závisí na jejím typu a též i na složitosti řešeného problému. Počet AN v jednotlivých vrstvách je dán: pro vstupní či výstupní vrstvu počtem vstupních respektive výstupních parametrů řešeného úkolu; počet neuronů v jednotlivých skrytých vrstvách závisí na komplexnosti použitých dat.

Umělý neuron je výpočetní jednotka, ve které dochází k transformaci vstupních signálů na výstupní. V první fázi se provede součet hodnot vstupních signálů. Vzhledem k tomu, že v mozku mají signály stejné hodnoty po projití různými spoji mezi neurony různou úroveň, byla tato myšlenka implementována též do ANN. Každý spoj mezi AN v umělé neuronové síti je podle své významnosti zatížen jistým váhovým koeficientem, kterým se úroveň procházejícího signálu násobí. V AN dochází tedy k součtu vážených vstupních hodnot. Přesáhne-li hodnota tohoto součtu tzv. prahovou hodnotu (úroveň šumu), je transformována pomocí tzv. přechodové funkce na výstupní hodnotu. Přechodová funkce musí splňovat celou řadu kritérií, jako jsou její spojitost či monotónnost v celém rozsahu reálných čísel. V drtivé většině je používána sigmoidní funkce [1] (obr. 2).

$$\theta_j = \frac{1}{1+e^{-\sum_{ij} w_{ij} x_i + b}} \qquad [1]$$

Kde θ_j je přechodová funkce neuronu j, e základ přirozeného logaritmu, w_{ij} váhové koeficienty spojení neuronu i předchozí vrstvy s neuronem j, x výstupní hodnoty neuronů předchozí vrstvy a b je úroveň šumu či prahová hodnota neuronu. Výstupní hodnota je opět rozeslána váženými spojeními do umělých neuronů v následující vrstvě. Díky tomu je výpočetní proces ANN nazýván paralelně distribuovaný (PDP).

V současné době dochází k implementaci PDP, a tím i k rapidnímu zrychlení výpočtů při tvorbě některých počítačových programů, ale také již byly vyvinuty první počítače s PDP.

Práce s ANN

Jak již bylo uvedeno v předchozím textu, je ANN nejčastěji složena ze vzájemně propojených a do vrstev seskupených umělých neuronů. Práce s umělou neuronovou sítí má dvě základní fáze. Ta první je adaptační, kdy ANN je za použití určitého algoritmu adaptována na konkrétní problém, zatímco druhá slouží již jen k výpočtu. Je zřejmé, že zde existuje celá řada způsobů propojení AN a též i mnoho adaptačních algoritmů. Nejběžnějším kritériem ke kategorizaci ANN je adaptační algoritmus.

Adaptace ANN znamená ve skutečnosti hledání vhodných váhových koeficientů, prahových hodnot a její topologie. Ačkoliv by se mohlo zdát, že se hledá pouze jediná kombinace hodnot, praxe ukazuje, že počet ANN řešících správně daný problém je prakticky neomezený. Vzhledem k velkému počtu proměnných není efektivní použít náhodný nesystematický postup, a proto k jejich nalezení byla vyvinuta celá řada sofistikovaných postupů. Obecně lze rozdělit ANN dle adaptačních algoritmů

proLékaře.cz | 9.1.2026

na ty, kde data obsahují pouze vstupní veličiny – „adaptace bez učitele“, a ty, kde data obsahují i výstupní veličiny – „adaptace s učitelem“.

Adaptace „bez učitele“

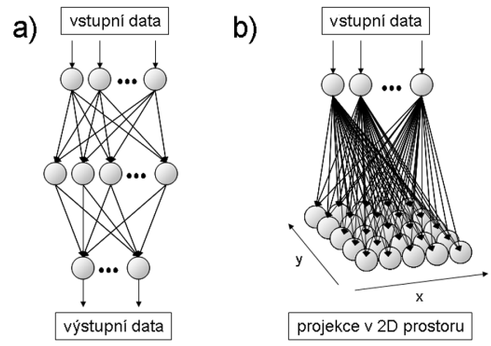
Adaptace „bez učitele“ (unsupervised learning) se používá zejména v metodách, které jsou analogické klasickým statistickým metodám, jako je klasifikace. ANN, jsou předložena pouze vstupní data, na jejichž základě dojde poté k rozdělení těchto dat do skupin podle jejich vzájemné podobnosti. To je nejčastěji popisováno jako samoorganizace dat a ANN jako samoorganizující se mapy (SOM) či dle svého tvůrce Kohonenovy neuronové sítě [5]. Ukázka struktury SOM je na obrázku 3b. Principielně se jedná o projekci n-rozměrného vektoru do jedno-, dvou- či někdy i více rozměrného prostoru. Například SOM s dvojrozměrnou výstupní vrstvou může obsahovat umělé neurony uspořádané planárně do mřížky či tvaru včelí plástve, nebo tato plocha může být různě prostorově tvarována [6]. Každému neuronu ve výstupní vrstvě je přiřazena hodnota. Během adaptace jsou SOM postupně předkládány jednotlivé vstupní vektory a neurony ve výstupní vrstvě o ně „soupeří“. Vítězným neuronem je ten, jehož hodnota je nejblíže k té, která vznikla projekcí vektoru vstupních dat za použití aktuálních váhových koeficientů. Hodnoty vítězného neuronu a AN v okolí vítězného neuronu jsou pak korigovány na vypočtený výstup, a to tak, že nejvíce je ovlivněna hodnota vítězného neuronu a úměrně s rostoucí vzdáleností od něj míra korekce klesá. Po proběhnutí určitého množství cyklů dojde k přiřazení jednotlivých vektorů k neuronům výstupní vrstvy. Do jednoho neuronu výstupní vrstvy může dojít k projekci jednoho či více vektorů, ale může dojít i k případu, že daný AN zůstane neobsazen. Po znázornění všech vektorů na výstupní vrstvě lze v mnoha případech pozorovat rozdělení dat do skupin. Takto adaptovaná síť je připravena ke druhé fázi, tj. k predikci výstupů pro vektory případů v první fázi nepoužitých.

Potenciál praktického využití ve farmaceutickém průmyslu a výzkumu je obrovský. Lze například použít data již známých léčiv specifické nemoci, s nimi pak adaptovat SOM a udělat projekci například všech známých látek do této SOM. Látky nacházející se v oblasti, která byla při adaptaci obsazena látkami účinnými na danou nemoc, mohou být též potenciálními léčivy této nemoci.

Adaptace „s učitelem“

Na rozdíl od neuronových sítí s adaptačním algoritmem „bez učitele“, kde jsou použita pouze vstupní data, je tato skupina ANN aplikovatelná pouze na data, obsahující jak vstupní hodnoty, tak i jim odpovídající výstupní data. Vstupními daty mohou být opět molekulární deskriptory a výstupními například biologické, farmakologické či jiné vlastnosti těchto látek.

Nejpoužívanějším typem sítí s tímto druhem adaptace jsou tzv. dopředných („feed-forward, obrázek 3a) ANN s adaptačním algoritmem zpětného šíření chyb (back propagation – BP) [7]. Tyto ANN sestávají ze dvou či více vzá-



Obr. 3. Topologie
a) feed-forward ANN, b) Kohonenova neuronová síť

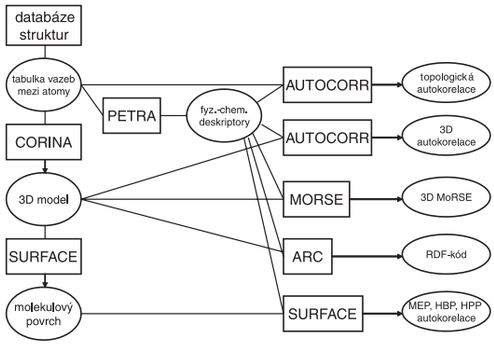
jemně propojených vrstev umělých neuronů (vstupní, výstupní a 1 či více skrytých vrstev). Zatímco data jsou zpracovávána ve směru od vstupní vrstvy k výstupní, adaptační algoritmus postupuje směrem opačným. Nejprve jsou ANN předložena vstupní data. S využitím stávajících váhových koeficientů jednotlivých spojení mezi AN a hodnot úrovně šumu AN jsou spočtena výstupní data. Ta jsou porovnána s daty obsaženými v data setu a na základě jejich rozdílů dojde ke korekci váhových koeficientů a hodnot úrovně šumu, a to zpětně od výstupní vrstvy přes skryté vrstvy až po vstupní vrstvu ANN. K úpravě koeficientů dochází většinou pomocí gradientových metod. Takto upravené ANN jsou předložena další data a celý postup se opakuje. Cílem tohoto postupu je minimalizace rozdílů mezi výstupními daty vypočtenými a předloženými. Každá takto adaptovaná ANN je schopna reprodukovat data použitá v daném tzv. „trénovacím“ souboru dat. Většinou je však požadováno, aby ANN byla použitelná pro predikci. Toho se dá dosáhnout tím, že se soubor dat rozdělí do dvou či více skupin. První z nich jsou „trénovací“, použitá k vlastní úpravě vah a úrovně šumů. Druhou skupinou jsou verifikační data. Ta slouží ke sledování zda ANN během adaptace konverguje k řešení se schopností zobecňovat. V případě minimalizace rozdílů výstupních dat vypočtených a požadovaných pro trénovací a verifikační set zároveň lze říci, že ANN je adaptována a je použitelná pro řešení konkrétního úkolu. Někteří autoři používají k testování zobecňovací schopnosti ANN ještě jeden datový soubor – testovací, obsahujícího data, která nebyla přítomná v obou předešlých. Poměr počtu případů v trénovacím a verifikačním souboru se u jednotlivých autorů liší, zpravidla se pohybuje kolem 1 ku 3–4. Pro rozdělení dat do jednotlivých setů je vhodné nejprve použít Kohonenovy SOM, kde dojde k určitému rozdělení dat do skupin s podobnými vlastnostmi, a poté je možné vybrat do každého data setu relativně reprezentativní vzorek dat.

Adaptovanou ANN je možné použít k predikci výstupních dat pro vstupní data nepoužitá v ani jednom ze souborů při adaptaci či pro klasifikaci dat. Tyto postupy jsou velmi často aplikovány.

Genetické algoritmy

Obdobně jako ANN simulují funkci mozku, taktéž i genetické algoritmy (GA) mají původ v přírodě, přes-

proLékaře.cz | 9.1.2026



Obr. 4. Schéma možné kombinace programů pro výpočet molekulových deskriptorů (dle 6)

něji v Darwinově evoluční teorii. Jednou z nejběžnějších aplikací GA je výběr těch nejvhodnějších vstupních dat pro ANN, aby bylo docíleno u výstupů co nejnižších odchylek od předpokládaných hodnot. Na začátku procesu je náhodně generován daný počet tzv. chromozómů, kde každý vstupní parametr je asociován s určitou jeho částí, genem a jeho délka odpovídá jejich počtu. V dalším průběhu optimalizace dochází ke vzájemné výměně genů mezi dvěma či více chromozómy (křížení), jejich testování a k eliminaci „rodičovských" chromozómů. Při tomto procesu je výsledek nejvíce závislý na původní populaci chromozómů. Proto se zavádí ještě takzvaná mutace, kdy je s velmi malou pravděpodobností náhodně některý gen změněn. Tím je zajištěna ještě vyšší pravděpodobnost dosažení globálního minima/maxima optimalizované funkce. Detailní popis a možnosti využití GA ve farmacii byl podán například v práci Parrilla [8].

Využití GA nespočívá pouze při optimalizaci ANN, ale i například při výběru vhodných vlnových délek pro stanovení indomethacinu a acemethacinu [9], predikci bioaktivity [10] či vytěžování dat [11].

Molekulové deskriptory

Výběr látek, které mají být použité při adaptaci, musí být reprezentativním výběrem, zahrnujícím všechny možné strukturní motivy použité u látek při predikci. Daty, reprezentující látky, mohou být například jejich fyzikálně-chemické, biologické, toxikologické vlastnosti či strukturní data molekul.

V poslední době je nejvíce diskutovaným tématem kódování struktury a vývoj vhodného softwaru pro tento účel [6]. Cílem je vyvinout metodologii, která zaručí unikátní zápis molekulové struktury. Existuje celá řada přístupů k tomuto problému. Prvním z nich je použití dvojrozměrného strukturního vzorce a jeho zápis různými notacemi. Bohužel tento způsob nevyjadřuje sterické uspořádání atomů v molekule popřípadě chiralitu. Použití třírozměrného modelu molekuly léčiva dává jisté výhody, odpadá problém s chiralitou, ale objevují se jiné problémy, jako je například uvažování jediné konkrétní konformace molekuly. Různé metody kódování molekul pomocí 3D-deskriptorů jsou diskutovány například v pracích Novičové [12] či Smithse [13]. Zřejmě vůbec nejsofistikovanější postup pro získání strukturních deskriptorů (obr. 4) byl vyvinut skupinou profesora Gasteigera [6]. Zde je struktura látky nejprve převedena na tabulku reprezentující spojení mezi jednotlivými atomy. Tato tabulka slouží jako vstupní data pro odhad fyzikálně-chemických vlastností (program PETRA) a též i pro generování 3D modelu (CORINA), který je následně užit k výpočtu deskriptorů pomocí programů MoRSE a ARC a molekulového povrchu (SURFACE). Výsledkem tohoto postupu je velké množství molekulových deskriptorů, zahrnujících jak fyzikálně-chemické, tak i sterické či elektronové a jiné vlastnosti. Pro další zpracování pomocí ANN je důležité, aby počet deskriptorů pro všechny použité molekuly byl stejný. V praxi tento požadavek zůstává nenaplněn pro molekuly s různým počtem atomů. Elegantním řešením je tzv. autokorelace, která produkuje předem daný počet deskriptorů. Takto připravená data jsou již použitelná pro ANN.

Využití ANN ve farmacii

O konkrétním využití ANN ve farmacii již bylo publikováno mnoho článků a review [14–18]. Mezi aplikacemi převládá modelování QSAR či ADME vlastností [19–22].

Jednou z mnoha relativně významných vlastností látek je jejich lipofilicita, vyjádřená jako rozdělovací koeficient látky mezi oktanol a vodu. Ta hraje významnou roli při přechodu látek přes buněčnou stěnu. Některé chemické programy (např. Hyperchem [23]) dokáží odhadnout jeho hodnotu na základě strukturních dat či kombinatorickým prohledáváním databází. Ne vždy odhady dobře korespondují s realitou. Zejména látky nezastoupené v databázích či látky s méně častým strukturním motivem patří mezi ty s nižší přesností odhadu. Vztah mezi strukturou látky a jejím rozdělovacím koeficientem oktanol-voda byl modelován Devillersem [24]. Ten použil soubor 7200 látek, jejichž molekuly byly reprezentovány autokorelačními vektory a BP-ANN k této QSAR studii.

Parametrem souvisejícím s lipofilitou je rozpustnost léčiva ve směsném rozpouštědle voda – rozpouštědlo. Feed-forward ANN s BP adaptačním algoritmem byla využita k modelování rozpustnosti látek v binárních směsích 5 rozpouštědel [25]. Celková průměrná procentuální odchylka výsledků predikce se pohybovala kolem 9 %, což je lepší výsledek než při použití multilineární regrese (11,5 %).

Od rozpustnosti látky a jejího rozdělovacího koeficientu je již velmi malý krok k vysokoúčinné kapalinové chromatografii a ostatním separačním metodám. Právě při vývoji a optimalizaci postupů pro stanovení čistoty meziproduktů a finálních látek jsou ANN nasazovány velmi často. V experimentální části je pak často volena metoda plánování pokusů (experimental design – ED), kdy je zaručeno, že i při minimálním počtu experimentů je získáno maximální množství chemické informace. Kombinace ED a ANN byla pro analýzu léčiv využita například v chromatografii [26] či elektroforetických separačních metodách [27, 28]. Dalším příkladem využití ANN při vývoji analytických metod pro analýzu léčiv je kvantitativní stanovení acetaminofenu and fenobarbitalu ve farmaceutických přípravcích spektroskopickým sledováním kinetiky reakcí s 3-methylbenzothiazolin-2-on hy-

proLékaře.cz | 9.1.2026

drazonem v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové a Fe(III) jako oxidačního činidla s následným vyhodnocením dat pomocí ANN [29]. Výsledky získané zpracováním pomocí ANN byly přesnější než získané metodikou parciálních nejmenších čtverců (partial least-squares – PLS). Navíc bylo demonstrováno, že při předchozím zpracování dat pomocí metody hlavních komponent lze přesnost ještě zlepšit.

Jinou možností uplatnění ANN je pro predikci farmakokinetických vlastností ze struktury látek. Turner s kolektivem vyvinuli jednoduchou metodu pro predikci clearance, frakce vázané na proteiny plazmy a objemu distribuce strukturně rozdílných látek [20]. Neméně zajímavou prací je modelování permeace léčiv skrz kůži [30], kontrolované dopravy a uvolňování léčiva [31, 32].

Jednou z aplikací Kohonenových SOM je výběr vhodných vlnových délek pro stanovení látek se silně překrytými excitačně-emisními spektry [33], čímž došlo k zjednodušení přípravy vzorku k analýze, a tím i k urychlení celého procesu.

ZÁVĚR

Metody umělé inteligence mají nezastupitelné místo ve vývoji nových léčiv a ve studiu jejich vlastností *in silico*, čímž se snižují náklady a čas náročné laboratorní práce. ANN nacházejí stále větší uplatnění jak v modelování vztahu mezi strukturou a aktivitou látky, tak i při navrhování nových struktur léčiv. Neméně důležitou oblastí jejich aplikace je modelování vlastního osudu léčiva v organizmu – adsorpce, distribuce, metabolizace a vylučování. Mnoho aplikací se věnuje též toxikologickému působení těchto látek. Nelze též opomenout nově se rozvíjející oblast cíleného transportu léčiv a sledování vlivu složení léčivého přípravku na jeho účinnost.

LITERATURA

1. http://www.fda.gov/fdac/special/newdrug/ndd_toc.html
2. **Suter, L., Babiss, L. E., Wheeldon, E. B**.: Chem. Biol., 2004; 11, 161-171.
3. Encyklopedie Wikipedia, http://www.wikipedia.org
4. **Turing, A.:** Mind, 1950; 59, 433-460.
5. **Kohonen, T.:** Biol. Cybern., 1982; 43, 59-69.
6. **Gasteiger, J., Teckentrup, A., Terfloth, L., Spycher, S.:** J. Phys. Org. Chem., 2003; 16, 232-245.
7. **McClelland, J. L., Rumelhart, D. E.:** Explorations in parallel distributed processing. Cambridge, MA, MIT Press 1988.
8. **Parrill, A. L.:** Drug Discovery Today, 1996; 1, 514-521.
9. **Arcos, M. J., Ortiz, M. C., Villahoz, B., Sarabia, L. A.:** Anal. Chim. Acta, 1997; 339, 63-77.
10. **Burden, F. R., Rosewarne, B. S., Winkler, D. A.:** Chemom. Intell. Lab. Syst., 1997; 38, 127-137.
11. **Kim, J. H., Jeoung, D., Lee, S., Kim, H.:** J. Biomed. Inform., 2004; 37, 260-268.
12. **Novič, M., Vračko, M.:** Chemom. Intel. Lab. Syst., 2001; 59, 33-44.
13. **Smiths, J. R. M., Schoenmakers, P., Stehmann, A. et al.:** Chemom. Intell. Lab. Syst., 1993; 18, 27-29.
14. **Takayama, K., Fujikawa, M., Nagai, T.:** Pharm. Res. 1999; 16, 1–6.
15. **Gasperlin, M., Tusar, L., Tusar, M. et al.:** Int. J. Pharm., 1998; 168, 243–254.
16. **Blake, J. F.:** Curr. Opin. Biotechnol., 2000; 11, 104-107.
17. **Terfloth, L., Gasteiger, J.:** Drug Discovery Today, 2001; 6, 102-108.
18. **Manallack, D. T., Livingstone, D. J.:** Eur. J. Med. Chem., 1999; 34, 195-208.
19. **Smith, P. A., Sorich, M. J., Low, L. S. C. et al.:** J. Mol. Graphics Modell., 2004; 22, 507-517.
20. **Turner, J. V., Maddalena, D. J., Cutler, D. J.:** Int. J. Pharm., 2004; 270, 209-219.
21. **Butina, D., Segall, M. D., Frankcombe, K.:** Drug Discovery Today, 2002; 7, S83-S88.
22. **Ekins, S., Rose, J.:** J. Mol. Graphics Modell., 2002; 20, 305-309.
23. http://www.hyper.com
24. **Devillers, J., Domine, D., Guillon, C.:** Eur. J. Med. Chem., 1998; 33, 659-664.
25. **Jouyban, A., Majidi, M. R., Jalilzadeh, H., Asadpour-Zeynali, K**.: Il Farmaco, 2004; 59, 505-512.
26. **Agatonovic-Kustrin, S., Zecevic, M., Zivanovic, L.:** J. Pharm. Biomed. Anal., 1999; 21, 95-10.
27. **Dohnal, V., Li, H., Farková, M., Havel, J.:** Chirality, 2002; 14, 509-518.
28. **Havel, J., Breadmore, M., Macka, M., Haddad, P. R.:** J. Chromatogr. A, 1999; 850, 345-353.
29. **Ni, Y., Liu, C., Kokot, S.:** Anal. Chim. Acta, 2000; 419, 185-196.
30. **Yamashita, F., Hashida, M.:** Adv. Drug Deliver. Rev., 2003; 55, 1185-1199.
31. **Sun, Y., Peng, Y., Chen Y., Shukla, A. J.:** Adv. Drug Deliver. Rev., 2003; 55, 1201-1215.
32. **Takayama, K., Fujikawa, M., Obata Y., Morishita, M.:** Adv. Drug Deliver. Rev., 2003; 55, 1217-1231.
33. **Capitán-Vallvey, L. F., Navas, N., del Olmo, M. et al.:** Talanta, 2000; 52, 1069-1079.
34. **Alberts, B. et al.:** Molecular biology of the cell, second edition. New York, Garland Publishing, 1989, s. 1061.

Došlo 17. 1. 2005.
Přijato ke zveřejnění 2. 2. 2005.

Mgr. Vlastimil Dohnal, Ph.D.
Zemědělská 1, 613 00 Brno
email: dohnal@mendelu.cz