

Вирішення задач оптимізації в фармацевтичних дослідженнях

Кутова О.В.¹, Ковалевська І.В.², Сагайдак-Нікітюк Р.В.³

Кафедра технологій фармацевтичних препаратів¹

Кафедра заводської технології ліків²

Кафедра менеджменту та публічного адміністрування³

Національний фармацевтичний університет

rahtox@gmail.com

Для фахівців, що працюють у галузі фармацевтичної технології, поряд з якістю готового продукту, важливі фармако-технологічні властивості його компонентів. Так, наприклад, при виготовленні таблеток особливу увагу приділяють фармакотехнологічним властивостям таблеткової маси, а саме значенням пористості, насипної маси, плинності, здатності до пресування тощо. Ці показники визначають подальшу схему пошуку раціональної технології лікарської форми або її оптимального складу.

Передбачити, як вплинуть кількісні фактори на значення технологічних показників фармацевтичного продукту майже неможливо без проведення дослідження за визначеним планом. Методи планування дослідження, що дозволяють представити експериментальні дані у вигляді математичної моделі при неповному уявленні механізму явищ, виявляються найбільш прийнятними на стадії створення лікарських форм.

Сучасні фармацевтичні препарати у своїй більшості є композиційними системами, що містять відповідно підготовлені як активні фармацевтичні інгредієнти, так і ексципієнти. Усі ці речовини належать, як і визначена кількість технологічних факторів (способи, методи, апарати та ін.) до якісних факторів. Число якісних факторів залежить від виду лікарської форми, фізичних і технологічних властивостей лікарських речовин.

Крім якісних факторів доводиться вивчати багато кількісних змінних: температуру (розчину, повітря), тиск (пресування, повітря), значення рН, швидкість та тривалість перемішування, співвідношення компонентів, кількісний склад речовин, розмір частинок порошків, дисперсність, розчинність, в'язкість та ін.

Багатофакторність експерименту є однією із специфічних особливостей досліджень при створенні лікарської форми.

Іншою специфічною особливістю проведення експерименту у фармацевтичній галузі є широкий спектр вимог до якості отриманої продукції. Такі показники якості й ефективності прийнято називати вихідними показниками, параметрами або відгуками.

Матеріали и методи. При проведенні експериментальних досліджень з кількісними факторами необхідно провести статичну обробку результатів експериментів. Для цього

використовують різні математично-статичні методи, що дозволяє керувати різними складними процесами фармацевтичної технології.

Дослідник має можливість проводити як пасивний, так і активний експеримент. Пасивний експеримент припускає серію експериментів з почерговим варіюванням кожної змінної. Якщо пасивний експеримент керований, дослідник має можливість планово змінювати значення факторів.

Активний експеримент дозволяє змінювати значення цілого ряду факторів за визначеним планом. З цією метою використовується статичне планування експерименту та проводиться регресійний аналіз, що дозволяє отримати математичну модель процесу (об'єкту) у вигляді емпіричного рівняння й провести всебічний аналіз цього рівняння. Обробка експериментальних даних таким чином надає можливість пошуку оптимальних рішень.

Для системи, яка характеризується рядом взаємопов'язаних показників, кожен з яких має бути забезпечений строго певним співвідношенням параметрів, рішення задач по визначенню оптимального технологічного режиму значно ускладняється. Ця складність викликана тим, що такі системи описуються залежностями, в яких число невідомих набагато більше, ніж число рівнянь.

Мета вирішення задачі багатокритеріальної оптимізації полягає в пошуку оптимальних значень факторів і результативних ознак множинної регресійної моделі.

Дуже часто критерії, які необхідно оптимізувати, суперечать один одному. Одним із способів вирішення багатокритеріальної задачі є перехід до узагальненого критерію, який потім оптимізується. В основі такого підходу лежить використання різних функцій агрегування.

Результати та їх обговорення. Будемо виходити з того, що при отриманні математичної моделі, що описує той чи інший процес, не завжди виходить рівняння, що базується на фізичній сутності процесу, що протікає. Найчастіше доводиться задовольнятися чисто статистичним описом зазначеного явища. На цьому, до речі, засновані і методи планованого експерименту. При цьому вибирається саме та функція, яка найбільш близька до описуваного процесу. Для екстремального планування експерименту найбільше застосування знайшли моделі у вигляді алгебраїчних поліномів. Для оцінки коефіцієнтів полінома, що апроксимує експериментальну залежність (функцію відгуку) необхідно зібрати статичний матеріал, що характеризує різні стани системи. Ця інформація збирається шляхом активного втручання в систему (активний експеримент), в її функціонування шляхом постановки експерименту в певних точках припустимої ділянки простору досліджуваних факторів.

Весь масив даних можна розглядати як систему функціональних залежностей кожної окремої змінної, вважаючи інші постійними [1]. У якості функціональних залежностей $f(X)$

аналізуються поліноми 1,2,3-го ступеня, коефіцієнти яких визначаються за методом найменших квадратів. Для кожної змінної X_i обирають функціональну залежність за значенням коефіцієнта кореляції, тобто з наявних функцій, які описують зміну параметра $Y(X)=f(X_i)$, вибирається та функціональна залежність, з найбільшим коефіцієнтом кореляції.

Коефіцієнти кореляції, отримані при визначенні рівнянь $f(X_i)$, є приватними коефіцієнтами і говорять про те, наскільки зміна даної змінної X_i впливає на зміну параметра Y в досліджуваному інтервалі, але жодним чином не говорить про вплив самої змінної на показник Y . Наприклад, при визначенні залежності розпадання таблеток від кількості розпушувачів виявлено слабкий прямий вплив кількості вологорегуляторів, наприклад, неусіліна UF2, на цільовий показник з коефіцієнтом кореляції параметру $r_{xy}=0,58$. Мале значення приватного коефіцієнта кореляції говорить лише про те, що зміна кількості даної допоміжної речовини в зазначених межах (1-2%) не мало істотного впливу на розпадання таблетки [2].

У разі множинної регресії аналіз відокремленого впливу змінної x_1 на показник дуже важливий тому, що дозволяє виключити факт того, що інші змінні пов'язані між собою тільки за рахунок змінної x_1 . Це важливо для інтерпретації коефіцієнтів регресії. Потім формується узагальнена функція, що уявляє собою середньо геометричну величину від функцій, отриманих від кожного аргументу. Таким чином, враховується перехресний вплив компонентів вихідних даних, яких, швидше за все, немає в реальних взаємодіях.

Для кожної цільової функції з урахуванням особливості технологічного показника вирішується завдання мінімізації (максимізації) з обмеженнями за значеннями факторів і технологічних показників. У деяких випадках пошук екстремуму в заданих обмеженнях може бути не передбачений.

Визначається оптимальне рішення $X=(x_1, x_2, \dots, x_m)$ і відповідне значення цільової функції (критерію оптимальності).

Записується узагальнена цільова функція, для формування якої потрібна інформація про безумовний екстремум кожного з критеріїв при визначених обмеженнях за значеннями факторів и технологічних показників; цільові функції отримані за експериментальними даними рівняння регресії у натуральному масштабі для кожного показника. Значення параметрів, що відповідають мінімуму узагальненої функції є оптимальним рішенням, що може погіршувати кожний окремий відгук, але це погіршення розподіляється по всій множині відгуків і є мінімальним [3].

Якщо в ході експерименту надається перевага будь-якому з показників, то безумовний екстремум відповідної функції змінюється на умовний, або на визначене значення, що базується на експериментальних даних.

Вирішуємо задачу математичного багатокритеріального програмування, мінімізуючи цільову функцію при визначених обмеженнях по множині X та Y .

За допомогою отриманих невідомих X знаходимо значення цільових функцій кожної однокритеріальної задачі. Отриманні значення $x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{im}$ із множини припустимих є оптимальними значеннями факторів і результативних ознак множинної регресійної моделі відповідно.

Висновки. Розроблена схема математичної обробки експериментальних даних з кількісними факторами за допомогою регресійного аналізу та теорії багатокритеріальної оптимізації, яку можна використовувати як для умов пасивного експерименту, так і для активного досліджування.

Розроблена методика, що дозволяє визначити математичну модель будь-якого лікарського засобу, а також визначити напрям впливу кожного з технологічних факторів на якість фармацевтичного продукту та оцінити ступінь значущості впливу кожного з факторів на фармако-технологічні показники за приватним коефіцієнтам кореляції.

Література:

1. Журавский А.А., Зеленский А.И., Синяева О.В., Кутовая О.В. Новый метод статистической обработки результатов научных исследований // Науково-практичні засади загально-інженерної підготовки фахівців фармації: матеріали I Міжнародної науково-практичної інтернет-конференції (25-26 жовтня 2018, Харків). – Х. : НФаУ, 2018. – С. 96-101.
2. Alkhalaf Malek Walid Ahmad, O. Ruban, O. Kutova, N. Herbina Substantiation of auxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingiber officinale / Ukraïns'kij biõfarmaceutičnij žurnal, No. 3 (60) 2019. P. 23-28.
3. Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір № 82707. Методичні рекомендації «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу» / Кутова О.В., Ковалевська І.В., Кутовий Д.С., Шаповалов О.В., Журавський А.О. – зареєстр. 6.11.2018; опубл. 25.01.2019, бюл. № 51, с. 337.