УДК 615.453.2.014.21:001.891.573

О.В. КУТОВАЯ, канд. техн. наук, ***И.В. КОВАЛЕВСКАЯ***,
А.В. ШАПОВАЛОВ, канд. техн. наук, НФаУ,
Н.Б. МАРКОВА, НТУ "ХПИ"

ОПТИМИЗАЦИЯ СОСТАВА МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ СМЕСИ

В статті пропонується модель оптимізації складу багатокомпонентної лікарської суміші, яка базується на математичній обробці експериментальних даних рівняннями регресії, що характеризують суттєві показники суміші. Одержані рівняння підлягають векторній оптимізації, в результаті якої визначають кількісний вміст складових суміші.

In the article the optimization model of multicomponent medicinal mixture composition is offered being based on the mathematical processing of experimental data of regression equalization, which characterizes meaningful indexes mix up the got equalizations of heaved up vectorial optimization which quantitative maintenances of mixture constituents are determined as a result of.

Современные лекарственные средства представляют собой, как правило, многокомпонентные системы, содержащие лекарственные и вспомогательные вещества (наполнители, разрыхлители, красители, пигменты, стабилизаторы, вещества связующие, скользящие и т.д). Выбор вспомогательных веществ является особенно ответственным этапом, так как от них существенно зависит и уровень проявления биологической активности лекарственного средства и необходимые фармако-технологические показатели (реологические, прочностные и упаковочные характеристики), которые обеспечивают возможность технологической переработки таких систем в соответствующие лекарственные формы.

В процессе создания лекарственной формы возникает необходимость тщательного выбора среди значительного разнообразия тех или иных групп вспомогательных веществ. В современной фармацевтической практике используется около 6000 их наименований. Все эти вещества относятся к факторам многокомпонентной системы. Таким образом, в процессе разработки лекарственных препаратов приходится исследовать большое число качественных факторов, сравнивать их уровни и находить оптимальные составы. Проведение исследований по изучению влияния вспомогательных веществ на свойства многокомпонентных систем тесно связано с планированием многофакторного эксперимента и дисперсионным анализом экспериментальных данных.

Для оптимизации состава многокомпонентной системы, содержащей порошкообразные компоненты, которая должна иметь ряд необходимых выходных показателей (отклики системы), мы применили метод математического моделирования. В ходе обработки экспериментальных данных были получены математические зависимости, которые с заданной точностью определяют значение каждого из рассматриваемых откликов системы в исследуемом диапазоне параметров.

Пусть отклики y_i зависят от двух факторов A и B.

Например при разработке технологии получения растительной смеси для грануляции изучается влияние на сыпучесть (y_1) и прочность (y_2) гранул фактора A – типа наполнителя, который варьируется на трех уровнях:

- *а1* – крахмал,
- *а2* – лактоза,
- *а3* – бентонит.

Второй фактор – тип связывающего раствора – изменяется на трех уровнях:

- *в1* – крахмальный клейстер,
- *в2* – раствор метилцеллюлозы,
- *в3* – спиртовой раствор.

На первом этапе исследования выбирается план эксперимента (табл. 1) и на основе многофакторного дисперсионного анализа экспериментальных данных устанавливается значимость влияния факторов на отклики, их взаимодействие и различия между уровнями факторов.

Таблица 1

Двух факторный план для отклика *yi*

Фактор А	Фактор В		
	в1	*в2*	*в3*
а1	*y11*	*y12*	*y13*
а2	*y21*	*y22*	*y23*
а3	*y31*	*y32*	*y33*

После отбора значимых факторов планируется эксперимент с их уровнями и одновременно анализируется влияние на отклики системы количественных факторов (табл. 2). По полученным экспериментальным данным создается регрессионная зависимость, характеризующая каждый отклик системы отдельно. Вид зависимости определяется количеством исследуемых переменных факторов для данного отклика. Для двух факторов предлагается уравнение регрессии, которое имеет следующий вид:

$$y(x1,x2) = a_0 + a_1 \cdot x1 + a_2 \cdot x2 + a_3 \cdot x1^2 + a_4 \cdot x2^2 + +a_5 \cdot x1^3 + a_6 \cdot x2^3,$$

где a_i – коэффициенты регрессии; *x1, x2* – переменные факторы.

Не существенно влияющие на значение *y* коэффициенты исключаются для упрощения дальнейшей математической обработки.

Таблица 2

Многофакторное планирование эксперимента по оптимизации состава
и его результаты

№	Уровни факторов		Отклики системы y_i=f(а,в)	Оптимизирующая функция	Отклики системы при оптимальном составе, yi*	Фактор желательности
	А	В				
1	а11	в11	y1=f(a1,в1)	R1=f(a1,в1)	y1*(a1*,в1*,)	D1
2	а12	в12	y2=f(a1,в1)		y2*(a1*,в1*)	
4	а21	в11	y1=f(a2,в1)	R2=f(a2,в1)	y1*(a2*,в1*)	D2
5	а22	в12	y2=f(a2,в1)		y2*(a2*,в1*)	
7	а31	В11	y1=f(a3,в1)	R3=f(a3,в1)	y1*(a3*,в1*,)	D3
8	а32	В12	y2=f(a3,в1)		y2*(a3*,в1*)	
10	а11	В21	y1=f(a1,в2)	R4=f(a1,в2)	y1*(a1*,в2*)	D4
11	а12	В22	y2=f(a1,в2)		y2*(a1*,в2*)	
13	а21	В21	y1=f(a2,в2)	R5=f(a2,в2)	y1*(a2*,в2*,)	D5
14	а22	В22	y2=f(a2,в2)		y2*(a2*,в2*)	
16	а31	В21	y1=f(a3,в2)	R6=f(a3,в2)	y1*(a3*,в2*)	D6
17	а32	В22	y2=f(a3,в2)		y2*(a3*,в2*)	
19	а11	В31	y1=f(a1,в3)	R2=f(a1,в3)	y1*(a1*,в3*)	D7
20	а12	В32	y2=f(a1,в3)		y2*(a1*,в3*)	
22	а21	В31	y1=f(a2,в3)	R2=f(a2,в3)	y1*(a2*,в3*)	D8
23	а22	В32	y2=f(a2,в3)		y2*(a2*,в3*)	
25	а31	В31	y1=f(a3,в3)	R3=f(a3,в3)	y1*(a3*,в3*)	D9
26	а32	В32	y2=f(a3,в3)		y2*(a3*,в3*)	

На основании полученных эмпирических зависимостей, связывающих показатели многокомпонентной системы с количеством веществ ее составляющих, рассчитывается оптимальный состав смеси.

Для определения искомого состава нами был применен приближенный метод решения задачи многокритериальной оптимизации, основанный на идее поиска идеальной точки в пространстве критериев качества и введения нормы в этом пространстве. Полученное при этом решение является Парето-оптимальным, т.е. принадлежит множеству Парето-решений и обеспечивает максимальную близость значений критериев качества к своим возможным наилучшим значениям. При этом используется условие, что сумма квадратов отклонений полученного значения каждого отдельного отклика от желаемого (минимального или максимального значения) должно быть минимальным. Желаемое значение отклика определяется требованиями технологического регламента. Таким образом, формируется некоторая функция *R*, минимальное значение которой наилучшим образом удовлетворяет всем откликам системы.

Поведение рассматриваемой многокомпонентной системы с математической точки зрения можно охарактеризовать *n*-мерным вектором $x=\{x1, x2,..., x\ n\}$ и оценить *i* - мерной вектор-функцией $y(x)=\{y1(x), y2(x),..., y\ n(x)\}$, компоненты которой являются заданными действительными функциями переменной *x*. В данном случае требуется определить точку x^* € *x*, оптимизирующую значения функций $y1(x), y2(x),..., y\ n(x)\}$. Таким образом задача сводится к поиску минимума (максимума) функции $y(x)=\{y1(x), y2(x),..., y\ n(x)\}$, при ограничениях $x^{-}\le x\le x^{+}$, где $x=\{x1, x2,..., x\ n\}$.

Решение задачи векторной оптимизации, которая сводится к определению $R(x)=min\ (max)$, позволяет найти оптимальное решение x^*. Полученный результат можно определить как ухудшающий каждый, отдельно взятый показатель, однако это ухудшение распределяется по всему множеству показателей $yi(x)$ и является минимально возможным.

Определение экстремума отдельных зависимостей $yi(x)$ сводится к решению задачи, в которой оптимизируется только одна соответствующая вектор-функция.

По найденному значению x^* рассчитываются для каждого качественного состава смеси значения откликов $yi(x)$, которые используют для определения фактора желательности *D*. Фактор *D* в этом случае будет оптимальным.

Таким образом, использование эмпирических уравнений при обработке экспериментальных данных дает возможность оценивать и выбирать качественные факторы и их комбинации аналитическим путем при ограниченном количестве экспериментальных точек, а формулировка задачи поиска оптимального состава многокомпонентной смеси как задачи многокритериальной оптимизации приводит к эффективному ее решению.

Список литературы: 1. *Грошовый Т.А., Маркова Е.В., Головкин В.А.* Математическое планирование эксперимента в фармацевтической технологии. – К.: Вища школа, 1992. – 188 с. **2.** *Салуквадзе М.Е.* Задачи векторной оптимизации в теории управления. – Мецниереба, 1975. – 203 с.

Поступила в редакцію 08.10.08.