International Journal of Industrial Engineering & Production Management (2015)
September 2015, Volume 26, Number 3
pp. 345-353

http://IJIEPM.iust.ac.ir/

INTRODUCTION OF A METHOD FOR SELECTING THE OPTIMAL PROFILE OF THE TIME-ORIENTED QUALITY CHARACTERISTICS

Mohammad Reza Nabatchian, Hamid Shahriari* & Rasoul Shafaei

Mohammad Reza Nabatchian, *PhD student, Industrial Engineering Department, K.N.Tossi University of Technology*
Hamid Shahriari, *Associate professor, Industrial Engineering Department, K.N.Tossi University of Technology*
Rasoul Shafaei, *Associate professor, Industrial Engineering Department, K.N.Tossi University of Technology*

Keywords

Time - oriented quality characteristic,
Drug release profile,
Acceptable specification limits,
Desirability function

ABSTRACT

The investigation of the time-oriented quality characteristics is emphasized in many industries such as pharmaceutical companies. In comparing the existing profiles with the reference profiles, several methods are suggested such as f_1 and f_2 indices as the most applicable. In this research, a new approach is introduced for selecting a better profile among the existing profiles for a time-oriented quality characteristic. This method not only considers the above mentioned indices but also include the costs for each profile. It also prevents the elimination of the outliers as the results of the cumulative relationships in the definition of f_1 and f_2. A numerical example is provided to evaluate and justify the proposed method. The results show the more appropriate performance of the proposed method than the existing ones..

© 2015 IUST Publication, IJIEPM. Vol. 26, No. 3, All Rights Reserved

نشـــریه بین المللـــی مهنـدسی صنـایع و مدیـــریت تولیـد

شمـــاره ۳، جلـــد ۲۶، پاییز ۱۳۹۴

صفحـــه ۳۵۳-۳۴۶

ISSN: 2008-4870

http://IJIEPM.iust.ac.ir/

ارائه مدلی برای مقایسه و انتخاب پروفایل بهینه مشخصه‌های کیفی زمان محور

محمدرضا نباتچیان، حمید شهریاری* و رسول شفائی

کلمات کلیدی

مشخصه کیفی زمان محور، پروفایل آزادسازی دارو، حدود مجاز فنی، تابع مطلوبیت

چکیده:

امروزه بررسی مشخصه‌های کیفی زمان محور در برخی حوزه‌ها نظیر صنعت داروسازی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار می‌باشد. در زمینه مقایسه پروفایلهای آزمایشی با پروفایل مرجع روشهای متعددی مطرح گردیده است که پرکاربردترین آنها را می‌توان استفاده از شاخصهای f_1 و f_2 به عنوان معیارهایی برای سنجش میزان دوری و نزدیکی پروفایل مشاهده شده از پروفایل مرجع نام برد. در این مقاله روشی جهت تصمیم گیری در خصوص انتخاب پروفایل برتر از میان پروفایلهای ارائه شده برای یک مشخصه کیفی زمان محور ارائه می‌گردد. در این روش ضمن استفاده از شاخصهای عنوان شده، معیارهای دیگری نظیر محدودیتهای اقتصادی نیز لحاظ گردیده و در بررسی پروفایلهای مشاهده شده از حذف اطلاعات نقاط خارج از محدوده مجاز به دلیل وجود رابطه تجمعی جلوگیری شده است. روش ارائه شده به کمک مثال عددی تشریح و ارزیابی می‌گردد. نتایج حاصل، نشان دهنده عملکرد منطقی تر روش پیشنهادی نسبت به روشهای موجود می‌باشد.

۱. مقدمه

مشخصه‌های کیفی زمان محور را می‌توان مشخصه‌هایی دانست که مقادیر آنها در طی زمان دچار تغییر می‌شوند. کاربردهای وسیعی از این مشخصه‌های کیفی در حوزه‌هایی نظیر صنایع نظامی، علوم هسته ای و هواشناسی وجود دارد، اما می‌توان پرکاربردترین حوزه برای این نوع مشخصه‌های کیفی را حوزه داروسازی دانست؛ چرا که میزان انحلال دارو در بدن بیمار که یکی از مهمترین ویژگیهای داروهای تولیدی است را می‌توان مشخصه کیفی زمان محور دانست.

تاریخ وصول: ۹۱/۱۰/۰۲

تاریخ تصویب: ۹۲/۱۰/۱۱

محمدرضا نباتچیان، دانشجوی دکتری، دانشکده مهندسی صنایع دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی، mrnabatchian@dena.kntu.ac.ir

رسول شفائی، دانشیار، دانشکده مهندسی صنایع دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی؛ shafaei@kntu.ac.ir

*نویسنده مسئول مقاله: **دکتر حمید شهریاری**، دانشکده مهندسی صنایع دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی ؛ hshahriari@kntu.ac.ir

مقادیر مشخصه‌های کیفی زمان محور را به کمک پروفایل عملکرد آنها نمایش می‌دهند. در ارزیابی پروفایلها می‌توان به بهینه سازی و یا انتخاب پروفایل برتر پرداخت. در بهینه سازی، مقادیر بهینه برای متغیرهای قابل کنترل محصول و فرآیند را چنان طراحی می‌نماییم که پروفایل عملکرد مشخصه مورد نظر بیشترین تشابه ممکن را با پروفایل مرجع از پیش تعیین شده داشته باشد. در انتخاب پروفایل برتر برای مشخصه کیفی، با بررسی پروفایلهای حاصله از نمونه‌های موجود، تنظیماتی را از میان انواع تنظیمات ارائه شده برمی گزینیم که پروفایل حاصل از آن حداکثر نزدیکی را به پروفایل هدف داشته باشد. با توجه به پیچیدگی برخی از پروفایلها و عدم امکان بهینه سازی دقیق آنها، روش دوم قابلیت اجرایی بیشتری دارد و در صورت استفاده از راهکاری مناسب به عنوان معیار تصمیم گیری، می‌توان به بهینگی نسبی از طریق آن دست یافت.

در بخش دوم به طور مختصر به پیشینه موضوع می‌پردازیم. در بخش سوم روش پیشنهادی ارائه می‌گردد. در بخش چهارم روش پیشنهادی به کمک مثال عددی تشریح شده و در بخش پنجم به نتیجه گیری و جمع بندی خواهیم پرداخت.

۲. مرور پیشینه موضوع

اولین مقاله در حوزه ارزیابی و انتخاب پروفایل برتراز میان پروفایلهای موجود را می‌توان به دهه ۱۹۵۰ میلادی منسوب نمود [۱]. بیشترین توجه به موضوع مقایسه پروفایلهای عملکرد در حوزه داروسازی و در موضوع بررسی پروفایل چگونگی انحلال دارو در بدن بیمار می‌باشد. مور و فلائر[۲] دو شاخص به شرح زیر تعریف نمودند که تاکنون به عنوان پایه اصلی مباحث در خصوص مقایسه پروفایلها به کار گرفته می‌شود. از رابطه (۱) به عنوان شاخص تفاوت[۱] و از رابطه (۲) به عنوان شاخص شباهت[۲] نام برده می‌شود.

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^{n}|R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^{n} R_t} * 100 \qquad (۱)$$

$$f_2 = 50 * Log\{[1 + \frac{1}{n}\sum_{t=1}^{n}(R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100\} \qquad (۲)$$

در این روابط داریم :

R_t : مقدار موردنظر برای مشخصه کیفی مورد مطالعه در زمان t در پروفایل مرجع.

T_t : مقدار مشاهده شده برای مشخصه کیفی مورد مطالعه در زمان t در پروفایل آزمایشی.

n : تعداد نقاط مورد مطالعه.

در این روش، پروفایل به دست آمده از طریق مشاهدات با پروفایل مرجع مورد مقایسه قرار می‌گیرد و شاخصهای f_1 و f_2 بین دو پروفایل محاسبه می‌گردد. از آنجایی که شاخص f_1 به عنوان معیاری برای نشان دادن تفاوت میان دو پروفایل می‌باشد، کوچک بودن مقدار آن نشانگر شباهت بیشتر میان دو پروفایل مورد بررسی می‌باشد. معمولاً مقادیر بین ۰ تا ۱۵ به عنوان محدوده قابل قبول برای نتیجه گیری در خصوص شباهت دو پروفایل پیشنهاد می‌گردد. همچنین از شاخص f_2 به عنوان معیاری برای نشان دادن شباهت میان دو پروفایل استفاده می‌شود و بزرگ بودن مقدار این شاخص، شباهت بیشتر میان دو پروفایل را نشان می‌دهد. معمولاً مقادیر بین ۵۰ تا ۱۰۰ به عنوان محدوده قابل قبول برای شبیه دانستن دو پروفایل مورد استفاده قرار می‌گیرد [۳].

شاخص f_2 را می‌توان به صورت زیر نیز نشان داد [۳]:

$$f_2 = 50 * Log\{[1 + \frac{1}{n}\sum_{t=1}^{n} w_t(R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100\} \qquad (۳)$$

در رابطه شماره (۳)، w_t عبارتست از مقدار ارزش وزنی منتسب به نقطه t ام. به این ترتیب می‌توان در مورد نقاط با اهمیت بالاتر، مقادیر انحرافات رخ داده در آنها را با شاخصهای بزرگتر، بزرگنمایی نمود. گهل[۳] سه روش برای محاسبه ارزش وزنی، w_t، ارائه نمود.

از دیدگاه آماری سه روش برای مقایسه پروفایلها مطرح می‌باشد [۴] تا [۸]:

الف) روش مستقل از مدل با استفاده از فاکتور تشابه : در این روش بدون توجه به توزیع آماری مشاهدات و به کمک شاخصهای f_1 و f_2 در خصوص تشابه یا عدم تشابه میان پروفایلهای رقیب بحث می‌گردد. از ملاحظات اجرایی این مدل می‌توان به موارد زیر اشاره نمود:

- بررسی حداقل ۱۲ نقطه از هر یک از پروفایلهای مورد مطالعه
- استفاده از داده‌ها به صورت تکی و یا میانگین مشاهدات در روابط (۱) و (۲)
- قضاوت در خصوص شباهت پروفایلها بر مبنای مقادیر شاخصها: f_1 بین ۰ تا ۱۵ و f_2 بین ۵۰ تا ۱۰۰

ب)روش مستقل از مدل بر مبنای دامنه اطمینان چند متغیری:

در این روش از یک معیار یکپارچه برای قضاوت در خصوص شباهت پروفایلها استفاده می‌شود. بدین ترتیب که شاخص فاصله چند متغیره آماری(MSD)[۳] میان دو پروفایل محاسبه گردیده و دامنه اطمینان ۹۰٪ برای آن به دست می‌آید. سپس مرز بالای این دامنه با شاخصی به نام حد مشابهت[۴] که بر اساس تفاوتهای درون هر پروفایل به دست آمده است، مقایسه می‌گردد. در صورت کوچکتر بودن حد بالای دامنه از مرز مشابهت، تشابه دو پروفایل تأیید می‌گردد.

پ) روشهای مبتنی بر توزیع آماری خاص : در این حالت از توابع توزیع آماری با حداکثر سه پارامتر برای برازش مشاهدات استفاده شده و دامنه ای برای مشابهت و دامنه ای برای MSD به دست می‌آید. در صورتی که دامنه MSD کاملاً درون دامنه مشابهت قرار گیرد، می‌توان دو پروفایل را مشابه دانست.

اگرچه طبق مطالب مطرح شده در مرجع [۹] می‌توان از شاخصهای قابلیت فرآیند نیز برای یک پروفایل استفاده نمود، لیکن کمتر مرتبط با موضوع این تحقیق می‌باشد. برای درک بهتر مفاهیم مربوط به پروفایلها به مرجع [۱۰] مراجعه شود.

در مقاله حاضر، پایه و اساس تحقیق بر اساس روابط (۱) و (۲) می‌باشد، چرا که علاوه بر سادگی محاسباتی، عدم وابستگی به توزیع آماری مشاهدات و کارآیی مناسب، مورد تأیید نهادهای مرتبط با موضوع بررسی پروفایل عملکرد در حوزه داروسازی نظیر سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA[۵]) و موسسه ارزیابی داروهای انسانی اروپا (EMEA[۶]) می‌باشد [۱۱]. در دستورالعمل‌های این سازمان‌ها، از این روش برای مقایسه پروفایل حل شدن دارو در بدن بیمار با پروفایل مرجع برای دارو استفاده می‌گردد.

با توجه به اهمیت شاخصهای f_1 و f_2 و اینکه مبنای کار این تحقیق قرار گرفته اند، آنها را به طور دقیقتری مورد بررسی قرار می‌دهیم. در بررسی شاخصهای f_1 و f_2 مشخص می‌گردد که این شاخصها به صورت عمومی تعریف شده اند ؛ حال آنکه در خصوص شاخصهای کیفی با ویژگی هدف محور (NTB[۷])، توجه به حدود حداکثر و حداقل مجاز فنی برای قضاوت در خصوص مطلوبیت یک مشخصه کیفی الزامی است. به عنوان مثال، فرض کنید مقدار اختلاف میان پروفایل مرجع و پروفایل آزمایشات انجام شده در تمام نقاط مورد بررسی با یکدیگر مساوی بوده و برابر با Δ باشد. در جدول شماره (۱)، مقادیر تقریبی شاخص f_2 به ازای مقادیر مختلف Δ ارائه شده است.

جدول ۱. مقادیر شاخص f_2 برای مقادیر مختلف Δ

Δ	f_2
0	100
√10=3.16	75
10	50
√1000=31.6	25
100	0
√100000=316.23	-25

ملاحظه می‌گردد که در محاسبه شاخص f_2 هیچ توجهی به مقادیر حدود مجاز فنی نشده است. طبق تعریف ارائه شده توسط سازمان‌های دارویی، مقادیر بین ۵۰ تا ۱۰۰ محدوده مطلوب برای شاخص f_2 می‌باشد، حال آنکه مشاهده می‌گردد مقدار ۵۰ برای این شاخص با تفاوت ۱۰ واحدی میان پروفایلهای مرجع و آزمایشی رخ داده است که در بسیاری از مواقع ممکن است تفاوت زیادی بوده و مقدار مشخصه کیفی را از دامنه مجاز قابل قبول خارج نموده باشد. به عنوان مثال برای شاخص f_2، چنانچه مقدار حدود مجاز در فاصله ۵ $\pm$ واحد از مقدار هدف باشد، مقدار ۵۰ برای شاخص f_2 نه تنها مطلوب نیست بلکه در ناحیه ای خارج از محدوده مجاز فنی قرار می‌گیرد و در مسائلی نظیر مسائل حوزه داروسازی می‌تواند منجر به ایجاد صدمات غیرقابل جبران به دلیل میزان انحلال بالا یا پایین دارو در بدن بیمار گردد.

نکته دیگر در خصوص این رابطه، وجود رابطه تجمعی میان نقاط مختلف یک پروفایل می‌باشد. بدین معنا که اگر یک نقطه از پروفایل آزمایشی فاصله زیادی از پروفایل مرجع داشته باشد ولی سایر نقاط دو پروفایل خیلی به هم نزدیک باشند، این امکان وجود دارد که شاخص f_2 مقدار مطلوبی ارائه دهد، حال آنکه در حوزه‌های با مشخصه‌های کیفی حساس نظیر داروسازی و امثال آن، خروج یک نقطه از پروفایل تعیین شده می‌تواند منجر به ایجاد مشکلات جدی شده و نزدیکی سایر نقاط به پروفایل هدف نمی تواند منجر به بهبود وضعیت کل شاخص گردد. لذا به نظر می‌رسد که باید در وضعیت تجمعی این رابطه تجدیدنظر صورت پذیرد.

موضوع دیگری که می‌بایست در مقایسه میان پروفایل‌ها مورد توجه قرار گیرد، درنظر گرفتن معیارهایی غیر از فاصله میان پروفایل مرجع و پروفایل آزمایشی نظیر معیار هزینه، دشواری عملیات تولید، در دسترس نبودن امکانات و امثالهم می‌باشد. این موضوع به خصوص در حوزه‌هایی که مشخصه کیفی آنها از اهمیت حیاتی برخوردار نمی باشد، کاربرد بیشتری پیدا می‌کند. در چنین مواردی، ممکن است پروفایلی که تفاوت بیشتری از پروفایل مرجع داشته ولی هزینه کمتری برای فراهم نمودن آن صرف شده باشد، مرغوبتر از پروفایل نزدیکتر به پروفایل مرجع ولی با هزینه بالاتر تشخیص داده شود ؛ لذا می‌بایست در مکانیسم تصمیم گیری، جایگاهی برای معیارهای غیر از f_1 و f_2 نیز درنظر گرفته شود.

۳. روش پیشنهادی

با توجه به مشکلات عنوان شده برای روش تصمیم گیری براساس شاخصهای f_1 و f_2، روش پیشنهادی می‌بایست دارای ویژگیهای زیر باشد:

الف) در نظر گرفتن حدود مجاز فنی برای هر یک از نقاط مورد بررسی.

ب) بررسی یک به یک نقاط دو پروفایل مرجع و آزمایشی.

پ) امکان بررسی موضوعاتی نظیر هزینه هر یک از پروفایلهای مورد نظر و شاخصهای مربوطه در تصمیم گیری.

لذا پیش نیازهای انجام این روش عبارتند از :

- معرفی کامل پروفایل مرجع و پروفایلهای آزمایشی با تعداد نقاط کافی مورد بررسی بر روی هر پروفایل (حداقل ۱۲ نقطه).
- تعریف مقادیر هدف، حدود فنی مجاز بالا و پایین برای هر یک از نقاط مورد بررسی.
- تعریف ارزش وزنی برای هر یک از نقاط در صورت وجود درجه اهمیت متفاوت میان نقاط مختلف.
- تعیین ویژگیهای هر یک از پروفایلها نظیر هزینه لازم برای تولید محصول به گونه ای که پروفایل عملکرد آن از پروفایل موجود پیروی نماید.

مراحل اجرایی این روش عبارتند از :

۳-۱. تعیین حدود مجاز و قابل قبول برای مقادیر f_1 و f_2 در هر یک از نقاط مورد مطالعه

در این مرحله به جای استفاده از معیارهای ثابت برای محدوده مجاز شاخصهای f_1 و f_2 که برای شاخص f_1 عبارتست از [۱۵ و ۰] و برای شاخص f_2 عبارت از [۱۰۰ و ۵۰] می‌باشد، برای هر یک از مرزهای مجاز فنی پایین و بالای نقاط مورد بررسی، شاخصهای f_1 و f_2 را به کمک روابط (۱) و (۲) محاسبه می‌نماییم. در مرحله بعد

از این مقادیر به ترتیب به عنوان حد مجاز بالای شاخص f_1 و حد پایین مجاز شاخص f_2 استفاده می‌گردد.

۳-۲. محاسبه میزان تابع مطلوبیت برای هر یک از نقاط مورد بررسی پروفایلهای آزمایشی

در این مرحله بر اساس مشاهدات مربوط به هر یک از پروفایلهای آزمایشی، مقدار تابع مطلوبیت درینگر و سویچ [۱۲] در هر یک از نقاط پروفایل با توجه به ویژگی هرچه کمتر، بهتر (STB[8]) برای شاخص f_1 و هرچه بیشتر بهتر (LTB[9]) برای شاخص f_2 با استفاده از مقادیر مرزی به دست آمده در بند پیشین به شرح زیر به دست می‌آید.

$$D(f_1)=\begin{cases}1 & , \quad f_1<f_{1_*}\\ [\frac{f_1^*-f_1}{f_1^*-f_{1_*}}]^r & , \quad f_{1_*}<f_1<f_1^*\\ 0 & , \quad f_1>f_1^*\end{cases} \qquad (۴)$$

$$D(f_2)=\begin{cases}1 & , \quad f_2>f_2^*\\ [\frac{f_2-f_{2*}}{f_2^*-f_{2_*}}]^s & , \quad f_{2_*}<f_2<f_2^*\\ 0 & , \quad f_2<f_{2_*}\end{cases} \qquad (۵)$$

در روابط فوق داریم:

$D(f_1)$: مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص f_1 در یک نقطه از پروفایل مورد مطالعه.

$D(f_2)$: مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص f_2 در یک نقطه از پروفایل مورد مطالعه.

f_1 : مقدار محاسبه شده برای شاخص f_1 بر اساس رابطه شماره ۱

f_1^* : حداکثر مقدار محاسبه شده برای شاخص f_1 در نقاط مرزی.

f_{1*} : بهترین مقدار محاسبه شده برای شاخص f_1 (نقطه هدف که معمولاً مقدار شاخص مساوی ۰ است)

f_2 : مقدار محاسبه شده برای شاخص f_2 بر اساس رابطه شماره ۲

f_2^* : بهترین مقدار محاسبه شده برای شاخص f_2 (نقطه هدف که معمولاً مقدار شاخص مساوی ۱۰۰ است)

f_{2*} : کمترین مقدار محاسبه شده برای شاخص f_2 در نقاط مرزی.

r و s : ارزشهای وزنی

پس از محاسبه مقادیر تابع مطلوبیت برای هر یک از نقاط مورد بررسی، تابع مطلوبیت برای k نقطه مورد بررسی در هر پروفایل برای شاخصهای f_1 و f_2 به ترتیب از روابط (۶) و (۷) محاسبه می گردند.

$$DF_T(f_1)=(D_{f_{11}}^{w_1}.D_{f_{12}}^{w_2}\dots.D_{f_{1k}}^{w_k})^{\frac{1}{\sum_{i=1}^{k}w_i}} \qquad (۶)$$

$$DF_T(f_2)=(D_{f_{21}}^{w_1}.D_{f_{22}}^{w_2}\dots.D_{2k}^{w_k})^{\frac{1}{\sum_{i=1}^{k}w_i}} \qquad (۷)$$

در این روابط داریم:

$DF_T(f_1)$: مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص f_1 برای پروفایل مورد مطالعه.

$DF_T(f_2)$: مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص f_2 برای پروفایل مورد مطالعه.

$D_{f_{1i}}$: مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص f_1 در نقطه iام از پروفایل مورد بررسی (محاسبه شده از رابطه (۴)).

$D_{f_{2i}}$: مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص f_2 در نقطه iام از پروفایل مورد بررسی (محاسبه شده از رابطه (۵)).

k: تعداد نقاط مورد بررسی در هر پروفایل.

w_i: ارزش وزنی نقطه i ام در بررسی شاخص مربوطه. (i=1, 2… k)

۳-۳. تعیین مقدار تابع مطلوبیت برای سایر شاخصها

در این مرحله به کمک روابط تعریف شده برای تابع مطلوبیت و با توجه به نوع شاخص جانبی تعریف شده، اقدام به تعیین مقدار تابع مطلوبیت برای هر یک از نقاط می نماییم. به عنوان مثال، دو معیار مهم در حوزه داروسازی، هزینه ساخت دارو و مدت ماندگاری آن می باشد. با توجه به ماهیت کمینه گرا (STB) معیار هزینه و ماهیت بیشینه گرا (LTB) معیار مدت ماندگاری دارو، توابع مطلوبیت این دو خصوصیت به ترتیب از طریق روابط (۸) و (۹) قابل محاسبه می باشد.

$$DF(C)=\begin{cases}1 & , \quad C<C_*\\ [\frac{C^*-C}{C^*-C_*}]^p & , \quad C_*<C<C^*\\ 0 & , \quad C>C^*\end{cases} \qquad (۸)$$

$$DF(L)=\begin{cases}1 & , \quad L>L^*\\ [\frac{L-L_*}{L^*-L_*}]^q & , \quad L_*<L<L^*\\ 0 & , \quad L<L_*\end{cases} \qquad (۹)$$

در روابط فوق داریم :

$DF(C)$: مقدار تابع مطلوبیت شاخص هزینه برای پروفایل مورد مطالعه.

$DF(L)$: مقدار تابع مطلوبیت شاخص مدت ماندگاری برای پروفایل مورد مطالعه.

C : مقدار هزینه مورد نیاز برای تولید محصول

C^* : حداکثر مقدار قابل قبول برای هزینه محصول.

C_* : بهترین مقدار برای هزینه محصول.

L : مقدار دوره ماندگاری محصول.

L^* : بهترین مقدار دوره ماندگاری محصول

L_* : کمترین مقدار قابل قبول برای دوره ماندگاری محصول

p و q : ارزشهای وزنی

۳-۴. محاسبه تابع مطلوبیت کل

در این مرحله بر اساس معیارهای محاسبه شده در مراحل قبل و پس از تخصیص ارزش وزنی مناسب به هر شاخص، تابع مطلوبیت کل برای هر یک از پروفایلهای مورد بررسی از طریق رابطه (۱۰) محاسبه می‌گردد.

$$DF_T = [DF_T(f_1)^{v_1}.DF_T(f_2)^{v_2}.DF(C)^{v_3}.DF(L)^{v_4}]^{\frac{1}{\sum_{i=1}^{4} v_i}} \quad (۱۰)$$

که در این رابطه؛

D_T : تابع مطلوبیت کل

$DF_T(f_1)$، $DF_T(f_2)$، $DF(C)$ و $DF(L)$: به ترتیب از روابط (۶) تا (۹) به دست می‌آیند.

v_1، v_2، v_3 و v_4 : به ترتیب ارزشهای وزنی شاخصهای فوق می‌باشند.

سپس پروفایلهای رقیب بر اساس مقدار این معیار از مقدار بزرگتر به کوچکتر مرتب می‌شوند و پروفایلی انتخاب می‌گردد که بزرگترین شاخص مطلوبیت کلی را داشته باشد. بدیهی است که با در اختیار داشتن این فهرست، در صورت عدم امکان دسترسی به پروفایل مورد نظر، از گزینه‌های با مطلوبیت پایین‌تر استفاده می‌شود و در صورت تغییر ارزشهای وزنی شاخصهای مورد مطالعه، امکان به روز رسانی اولویت بندی پروفایلها وجود دارد.

۴. مثال عددی

فرض کنید یک پروفایل مرجع در خصوص میزان جذب دارو پس از مصرف در بدن بیمار با ۱۲ نقطه بر روی آن مشخص شده است. ده پروفایل بر اساس تنظیمات مختلف عوامل قابل کنترل مورد مقایسه قرار می‌گیرند. مقادیر مشاهدات در جدول شماره ۱ پیوست ارائه شده است. مشخصات فنی هر یک از ۱۲ نقطه پروفایل مرجع در جدول شماره ۲ ارائه گردیده است. به عنوان مثال میزان غلظت دارو در بدن بیمار در نقطه اول پروفایل، دارای مقدار هدف برابر با ۱۵٪، حداقل مقدار مجاز معادل ۱۲٪ و حداکثر مجاز برابر با ۱۸٪ می‌باشد.

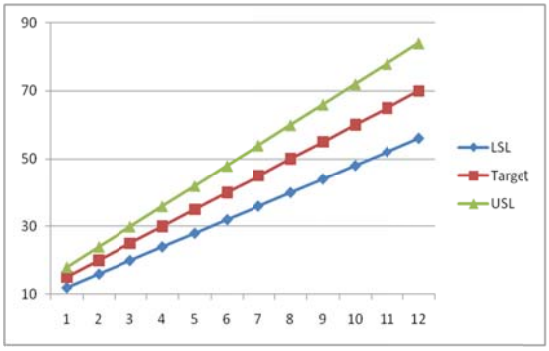
محدودیت اول این مسأله موضوع هزینه می‌باشد ؛ چراکه هدف طراح و تهیه کننده دارو آن است که هزینه مواد و تجهیزات لازم برای فراهم نمودن داروی مورد نظر از ۲۰۰ واحد تجاوز ننماید و حد مطلوب آن ۱۰۰ واحد پولی باشد. داروهایی که با صرف هزینه کمتر از ۱۰۰ واحد پولی تولید شوند، مزیت خاصی نسبت به داروی با ۱۰۰ واحد پولی ندارند. لذا می‌توان از این معیار اقتصادی به صورت یک مشخصه کیفی STB نام برد.

محدودیت دوم نیز موضوع زمان ماندگاری دارو می‌باشد. بدین معنا که طراح دارو در پی آنست که مدت ماندگاری دارو در شرایط استاندارد، حداقل ۱۲ ماه باشد و حد مطلوب معادل ۳۶ ماه می‌باشد. داروهایی که ماندگاری بالای ۳۶ ماه داشته باشند، مزیت خاصی نسبت به داروی با ۳۶ ماه ماندگاری ندارد. لذا می‌توان این معیار را به عنوان یک مشخصه کیفی LTB درنظر گرفت.

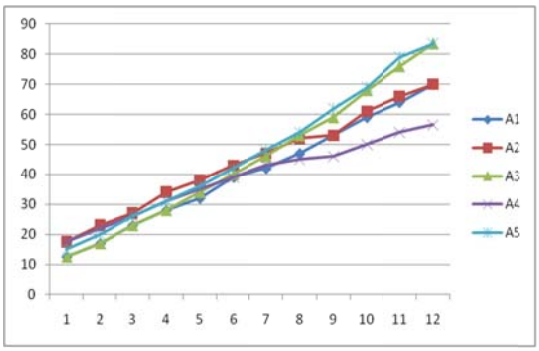
جدول ۲. مقادیر حد پایین، مقدار هدف و حد بالا برای ۱۲ نقطه مورد بررسی

شماره نقطه	حد پایین	مقدار هدف	حد بالا
1	12	15	18
2	16	20	24
3	20	25	30
4	24	30	36
5	28	35	42
6	32	40	48
7	36	45	54
8	40	50	60
9	44	55	66
10	48	60	72
11	52	65	78
12	56	70	84

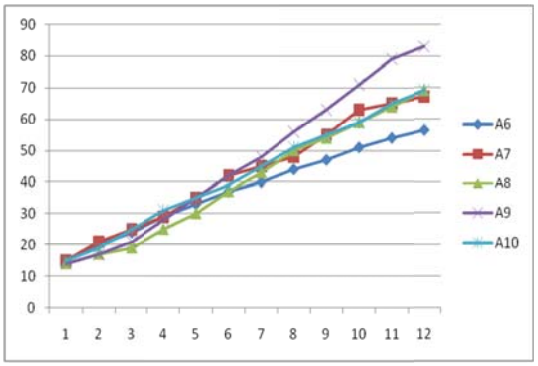
پروفایل مرجع و پروفایلهای حدود مجاز فنی بالا و پایین در نمودار ۱ ، پنج پروفایل دوم در نمودار شماره ۲ و پنج پروفایل سوم در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است.



نمودار ۱. پروفایل مرجع و حدود مجاز پایین و بالا برای ۱۲ نقطه مورد بررسی



نمودار ۲. پنج پروفایل اول مورد بررسی



نمودار ۳. پنج پروفایل دوم مورد بررسی

در جدول (۱) پیوست، مقادیر مفروض برای ۱۰ پروفایل مورد بررسی نشان داده شده است.

در جدول شماره ۲ پیوست مقادیر شاخصهای f_1 و f_2 به ازای نقاط مرزی مجاز برای هر یک از ۱۲ نقطه مورد بررسی محاسبه می‌گردد تا در محاسبه تابع مطلوبیت این شاخصها به کار گرفته شود. به عنوان مثال در مورد نقطه دوم داریم:

$$f_1(LSL) = \frac{|20-16|}{20} = 0.2$$
$$f_1(Target) = \frac{|20-20|}{20} = 0$$
$$f_1(USL) = \frac{|20-24|}{20} = 0.2$$
$$f_2(LSL) = 50\log\{[1+4^2]^{-0.5} * 100\} = 69.24$$
$$f_2(Target) = 50\log\{[1+0^2]^{-0.5} * 100\} = 100$$
$$f_2(USL) = 50\log\{[1+4^2]^{-0.5} * 100\} = 69.24$$

در جدول شماره ۳ پیوست، مقادیر شاخص f_1 برای ۱۲ نقطه از هر ۱۰ پروفایل ارائه گردیده است. به عنوان مثال برای نقطه اول از پروفایل اول داریم :

$$f_1(profile\ 1 - point1) = \frac{|12.5-15|}{15} = 0.167$$

در جدول شماره ۴ پیوست، مقادیر تابع مطلوبیت برای شاخص f_1 طبق رابطه شماره ۴ و شاخص کلی آن برای هر پروفایل طبق رابطه شماره ۶ محاسبه می‌گردد. به عنوان مثال برای نقطه اول از پروفایل اول و کل پروفایل اول داریم :

$$D(f_1)(profile\ 1 - point1) = \frac{0.2-0.167}{0.2-0} = 0.165$$
$$D(f_1)(profile\ 1) = (0.165 * 0.25 * 0.6 * 0.65 * 0.57 * 0.875 * 0.665 * 0.7 * 0.82 * 0.917 * 0.925 * 1)^{\frac{1}{12}} = 0.609$$

در جدول شماره ۵ پیوست، مقادیر شاخص f_2 برای ۱۲ نقطه از هر ۱۰ پروفایل ارائه گردیده است. به عنوان مثال برای نقطه اول از پروفایل اول داریم:

$$f_2(profile\ 1 - point1) = 50\log\{[1+2.5^2]^{-0.5} * 100 = 78.49$$

در جدول شماره ۶ پیوست، مقادیر تابع مطلوبیت برای شاخص f_2 طبق رابطه شماره ۵ و شاخص کلی آن برای هر پروفایل طبق رابطه شماره ۷ محاسبه می‌گردد. به عنوان مثال برای نقطه اول از پروفایل اول و کل پروفایل اول داریم:

$$D(f_2)(profile\ 1 - point1) = \frac{78.49-75}{100-75} = 0.1396$$
$$D(f_2)(profile\ 1) = (0.139 * 0.187 * 0.503 * 0.555 * 0.411 * 0.834 * 0.478 * 0.501 * 0.665 * 0.861 * 0.865 * 1)^{\frac{1}{12}} = 0.508$$

در جدول شماره ۳، مقدار شاخص هزینه و تابع مطلوبیت برای آن به عنوان یک مشخصه کیفی STB با حد مطلوب ۱۰۰ و حد بالای ۲۰۰ محاسبه شده است.

جدول ۳. مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص هزینه

شماره پروفایل	cost	D(cost)
1	120	0.8
2	140	0.6
3	150	0.5
4	130	0.7
5	150	0.5
6	140	0.6
7	130	0.7
8	150	0.5
9	160	0.4
10	220	0

در جدول شماره ۴، مقدار شاخص ماندگاری دارو و تابع مطلوبیت برای آن به عنوان یک مشخصه کیفی LTB با حد مطلوب ۳۶ ماه و حد پایین ۱۲ ماه محاسبه شده است.

جدول ۴. مقدار تابع مطلوبیت برای شاخص ماندگاری

Profile No.	durability	D(durability)
1	22	0.42
2	26	0.58
3	20	0.33
4	30	0.75
5	24	0.5
6	20	0.33
7	24	0.0.5
8	28	0.67
9	38	1
10	36	1

در جدول شماره ۵، مقادیر تابع مطلوبیت برای شاخصهای f_1، f_2، هزینه، ماندگاری و تابع مطلوبیت کل پروفایل با فرض ارزش یکسان نقاط مورد بررسی و شاخصهای مورد مطالعه نشان داده شده است.

جدول ۵. مقدار تابع مطلوبیت برای شاخصهای مختلف و شاخص کل

شماره پروفایل	$D(f_1)$	$D(f_2)$	D(cost)	D(durability)	D(total)
1	0.609	0.508	0.8	0.42	0.568
2	0.581	0.477	0.6	0.58	0.558
3	0.38	0.277	0.5	0.33	0.363
4	0.347	0.243	0.7	0.75	0.459
5	0.458	0.328	0.5	0.5	0.44
6	0.406	0.266	0.6	0.33	0.382
7	0.883	0.805	0.7	0.5	0.706
8	0	0	0.5	0.67	0
9	0	0	0.4	1	0
10	0.932	0.91	0	1	0

با توجه به جدول فوق، می‌توان به اولویت بندی به شرح جدول شماره ۶ در خصوص ۱۰ پروفایل رقیب دست یافت.

جدول ۶. اولویت بندی پروفایلهای رقیب به وسیله روش پیشنهادی

اولویت	شماره پروفایل	D(total)
1	7	0.706
2	1	0.568
3	2	0.558
4	4	0.459
5	5	0.44
6	6	0.382
7	3	0.363
8	8,9,10	0

لذا در شرایط فعلی، پروفایل شماره ۷ برترین پروفایل به لحاظ نزدیکی به پروفایل مرجع و رعایت محدودیت هزینه ای می‌باشد. در صورت عدم دسترسی به امکانات لازم برای ایجاد این پروفایل، می‌توان از اولویت‌های پایین تر استفاده نمود. جدول (۷) نشان دهنده نتایج حاصل از حل مسأله مطرح شده به کمک شاخصهای موجود می‌باشد. در این جدول، شاخصهای f_1 وf_2 از طریق روابط (۱) و (۲) به دست آمده اند و در ستون Rank(1)، به ترتیب کمترین مقدار f_1 و در ستون Rank(2)، به ترتیب بیشترین مقدار f_2 رتبه بندی شده اند. ملاحظه می‌گردد که در روش قدیم، استفاده از شاخصهای f_1 و f_2 لزوماً منجر به جواب واحدی نمی شوند و پاسخ حاصل از روش جدید نیز با پاسخهای حاصل از آن دو متفاوت است.

جدول ۷. حل مثال پیشنهادی به روش موجود

پروفایل	f_1	f_2	Rank 1	Rank2
1	0.046	80.969	3	3
2	0.048	79.924	4	4
3	0.1	61.155	6	6
4	0.114	58.699	9	10
5	0.103	60.011	7	7
6	0.107	58.745	8	9
7	0.024	86.928	2	2
8	0.057	74.557	5	5
9	0.131	58.852	10	8
10	0.012	96.218	1	1

از مزایای روش پیشنهادی می‌توان به امکان به روز رسانی آسان براساس اولویت‌های مختلف برای شاخصهای مورد مطالعه و افزایش یا کاهش تعداد نقاط مورد بررسی، تغییر در مقادیر هدف و حدود مجاز فنی بالا و پایین دانست. همچنین لحاظ نمودن معیارهای هزینه و ماندگاری در خصوص داروهای تولیدی را می‌توان از دیگر مزایای این مدل دانست. بنا بر نوع مسأله خاص، می‌توان بر تعداد این معیارها افزود و تصمیم گیری در خصوص انتخاب پروفایل بهینه را با در نظرگرفتن تمام شرایط موجود انجام داد.

۵. نتیجه گیری و جمع بندی

در این مقاله، موضوع مقایسه چندین پروفایل با پروفایل مرجع مورد بررسی قرار گرفته است. هدف این مقاله ارائه روشی مبتنی بر شاخصهای پرکاربرد این حوزه (f_1 و f_2) و محدودیت‌های اقتصادی و فنی می‌باشد. این روش در مواقعی که امکان بهینه سازی پروفایل به دلیل پیچیدگی وضعیت آن میسر نمی باشد، ارزش خود را بیشتر نشان می‌دهد. استفاده از این روش برای بررسی پروفایل مشخصه‌های کیفی با ویژگی LTB و STB را می‌توان به عنوان موضوعی برای انجام تحقیقات آتی نام برد.

پی‌نوشت

1. Difference factor
2. Similarity factor
3. MSD: multivariate statistical distance
4. Similarity limit
5. Food and drug administration
6. Human medicine evaluation unit of the european agency for the evaluation of medicinal products
7. Nominal the best
8. Smaller the better
9. Larger the better

مراجع

[1] Cronbach L, Gleser G. Assessing similarity between profiles, The Psychological Bulletin, (1953), Vol. 50, pp. 456-473.

[2] Moore J, Flanner H. Mathematical comparison of curves with an emphasis on in-vitro dissolution profiles, Pharm Tech, (1996), Vol. 20, No. 6, pp. 67-74.

[3] Gohel M, Sarvaiya K, Mehta N, Soni C, Vyas V, Dave R. Assessment of similarity factor using different weighting approaches, Dissolution Technologies, (2005), pp. 22-27.

[4] Polly J, Rekhi G, Shah V. Methods to compare dissolution profiles, Drug Information Journal, (1996), Vol. 30, pp. 1113-1120.

[5] Freitag G. Guidelines on dissolution profile comparison, Drug Information Journal, (2001), Vol. 35, pp. 865-874.

[6] Gohel M, Parikh R, Stavan A, Jena D. Fabrication of modified release tablet formulation of metoprolol succinate using hydroxypropyl methylcellulose and xanthan gum, AAPS Pharm Sci Tech, (2009), Vol. 10, pp. 62-68.

[7] Ju H, Liaw S. On the assessment of similarity of drug dissolution profiles-a simulation study, Drug Information Journal, (1997), Vol. 31, pp. 1273-1289.

[8] Ma M, Lin R, Liu J. Statistical evaluations of dissolution similarity, Statistica Sinica, (1999), Vol. 9, pp. 1011-1027.

[۹] نورالسناء، ر؛ ایزدبخش، ح، ر.، پایش پروفایل با پاسخ چند رسته‌ای اسمی، نشریه بین‌المللی مهندسی صنایع و مدیریت تولید، (۱۳۹۱)، جلد ۲۳، شماره ۴، صص. ۴۲۹- ۴۱۸.

[۱۰] رضوی، ح؛ اسدزاده، ع.؛ ناصری، ز.؛ تعیین شاخصهای قابلیت فرآیند برای پارامتر شیب در یک پروفایل خطی یک متغیره، نشریه بین‌المللی مهندسی صنایع و مدیریت تولید، (۱۳۸۹)، جلد ۲۱، شماره ۳، صص. ۴۳- ۳۴.

[11] Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, US Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA, (1997). (http://www.fda.gov/cder/guidance.html)

[12] Derringer G, Suich R. Simultaneous optimization of several response variables, Journal of Quality Technology, (1980), Vol. 12, No. 4, pp. 214-219.