

# Βελτιστοποίηση της σύνθεσης φαρμάκων με χρήση μεθόδων γραμμικού προγραμματισμού

---

Ιωάννα Γέμου  
ΑΜ:1070525  
5ο έτος

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

<b>1</b>	<b>Εισαγωγή</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Περιγραφή Προβλήματος</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Μοντελοποίηση</b>	<b>5</b>
3.1	Μεταβλητές & Παράμετροι . . . . .	6
3.2	Περιορισμοί . . . . .	6
3.3	Αντικειμενική Συνάρτηση . . . . .	7
<b>4</b>	<b>Επίλυση</b>	<b>8</b>
4.1	Datasets . . . . .	8
<b>5</b>	<b>Αποτελέσματα</b>	<b>9</b>
5.1	Διάρκεια επίλυσης . . . . .	9
5.2	Γραφικές Αναπαραστάσεις . . . . .	10
<b>6</b>	<b>Συμπεράσματα</b>	<b>11</b>
<b>Α'</b>	<b>Επίλυση του προβλήματος με ASP</b>	<b>14</b>



# 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σύνθεση των φαρμάκων είναι μια εξαιρετικά περίπλοκη και απαιτητική διαδικασία, η οποία συνεπάγεται πολλές προκλήσεις και σημαντικό κόστος [9, 8]. Από τα αρχικά στάδια της ανακάλυψης του φαρμάκου μέχρι την τελική σύνθεση, κάθε βήμα απαιτεί σχολαστική προσοχή στη λεπτομέρεια και αυστηρή επιστημονική έρευνα. Οι επιστήμονες και οι ειδικοί στη φαρμακευτική επενδύουν αμέτρητες ώρες και πόρους για να εντοπίσουν τον βέλτιστο συνδυασμό δραστικών συστατικών, εκδόχων και μηχανισμών χορήγησης για να εξασφαλίσουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του φαρμάκου [7].

Η διαδικασία σύνθεσης περιλαμβάνει αυστηρές δοκιμές, αναλύσεις και μέτρα ποιτικού ελέγχου για την τήρηση των προτύπων παραγωγής. Επιπλέον, το κόστος που σχετίζεται με την έρευνα και την ανάπτυξη, τις κλινικές δοκιμές, την παραγωγή και τη διανομή συμβάλλει περαιτέρω στο συνολικό κόστος της σύνθεσης του φαρμάκου. Λαμβανομένης υπόψη της πολυπλοκότητας της διαδικασίας και των δαπανών που συνεπάγεται, είναι προφανές ότι η σύνθεση των φαρμάκων είναι ταυτόχρονα μια πρόκληση και μια σημαντική οικονομική επένδυση τόσο για τις φαρμακευτικές εταιρείες όσο και για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης.

Ο γραμμικός προγραμματισμός μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στη βελτιστοποίηση της σύνθεσης των φαρμάκων και στην αντιμετώπιση του συναφούς κόστους. Διατυπώνοντας τη διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων ως ένα πρόβλημα γραμμικού προγραμματισμού, μπορούμε να προσδιορίσουμε τον βέλτιστο συνδυασμό συστατικών, ενώ παράλληλα να εξετάσουμε διάφορους περιορισμούς και στόχους. Οι μεταβλητές της σύνθεσης, όπως οι ποσότητες των δραστικών συστατικών και των εκδόχων, μπορούν να αναπαρασταθούν ως μεταβλητές απόφασης στο μοντέλο γραμμικού προγραμματισμού. Περιορισμοί, όπως ρυθμιστικά όρια, συμβατότητα συστατικών και επιθυμητές ιδιότητες φαρμάκου, μπορούν να ενσωματωθούν στο μοντέλο ως γραμμικές εξισώσεις ή ανισώσεις. Η αντικειμενική συνάρτηση μπορεί να οριστεί για την ελαχιστοποίηση του κόστους μεγιστοποιώντας ταυτόχρονα την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια ή άλλα επιθυμητά χαρακτηριστικά. Επιλύοντας το μοντέλο γραμμικού προγραμματισμού, οι ερευνητές μπορούν να αποκτήσουν μια διατύπωση που πληροί τους καθορισμένους περιορισμούς ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα τα έξοδα, όπως το κόστος πρώτων υλών ή τα γενικά έξοδα κατασκευής.

## 2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ

Το πρόβλημα που καλούμαστε, λοιπόν, να λύσουμε αφορά την βέλτιστη επιλογή συστατικών για την κατασκευή φαρμάκου με το ελάχιστο δυνατό κόστος και την μέγιστη αποτελεσματικότητα.

Το παραπάνω πρόβλημα μπορεί να διατυπωθεί ως πρόβλημα γραμμικού προγραμματισμού. Συγκεκριμένα, ο στόχος είναι να μεγιστοποιηθεί μια συνάρτηση γραμμικού

κόστους ενώ ικανοποιείται ένα σύνολο γραμμικών περιορισμών.

Το πρόβλημά μας είναι πρόβλημα μίξης υλικών, δηλαδή αφορά τη βέλτιστη ανάμειξη διάφορων συστατικών για την επίτευξη ενός επιθυμητού αποτελέσματος [1].

Δηλαδή, δοθέντος ενός συνόλου  $A$  με τις ποσότητες  $n$  ουσιών και  $C$  με το κόστος τους, καλούμαστε να βρούμε τον κατάλληλο συνδυασμό ουσιών ώστε η αντικειμενική συνάρτηση

$$\sum_{i=1}^n a_i c_i$$

να ελαχιστοποιείται.

Σύμφωνα με την παραπάνω διατύπωση, μπορούμε να συμπεράνουμε πως το πρόβλημα που θέλουμε να λύσουμε έχει κάποια κοινά στοιχεία με το πρόβλημα του Σακιδίου [2].

Συγκεκριμένα:

1. Επιλογή στοιχείων: Και τα δύο προβλήματα περιλαμβάνουν την επιλογή στοιχείων από ένα δεδομένο σύνολο. Στο Πρόβλημα του Σακιδίου, τα είδη επιλέγονται για να μεγιστοποιήσουν τη συνολική τους αξία, ενώ στη σύνθεση φαρμάκου, τα συστατικά επιλέγονται για τη βελτιστοποίηση του κόστους και της αποτελεσματικότητας.
2. Περιορισμένη χωρητικότητα: Και τα δύο προβλήματα έχουν περιορισμό στη χωρητικότητα. Στο πρόβλημα του σακιδίου, είναι η χωρητικότητα βάρους του σακιδίου, ενώ στη σύνθεση φαρμάκου, μπορεί να είναι περιορισμοί στις ποσότητες συστατικών ή άλλοι περιορισμοί πόρων.
3. Στόχος βελτιστοποίησης: Και τα δύο προβλήματα επιδιώκουν τη βελτιστοποίηση ενός στόχου.
4. Συνδυαστική φύση: Και τα δύο προβλήματα περιλαμβάνουν συνδυαστική λήψη αποφάσεων, όπου διάφοροι συνδυασμοί ειδών ή συστατικών πρέπει να αξιολογηθούν για να βρεθεί η βέλτιστη λύση.
5. Ακέραιοι περιορισμοί: Σε ορισμένες συνθέσεις του Προβλήματος του Σακιδίου και σε ορισμένες παραλλαγές της σύνθεσης φαρμάκου, οι μεταβλητές απόφασης (π.χ. επιλογή αντικειμένων ή ποσότητες συστατικών) μπορεί να περιορίζονται σε ακέραιες τιμές.

Το Πρόβλημα του Σακιδίου είναι ένα πολύ γνωστό πρόβλημα συνδυαστικής βελτιστοποίησης όπου δεδομένου ενός συνόλου αντικειμένων  $(\{i, \dots, N\})$ , το καθένα με ένα βάρος  $a_i$  και μια τιμή  $c_i$ , καλούμαστε να προσδιορίσουμε τον πιο πολύτιμο συνδυασμό αντικειμένων, το οποίο μπορεί να χωρέσει σε ένα σακίδιο με δεδομένη χωρητικότητα βάρους  $b$ . Ο στόχος είναι να μεγιστοποιηθεί η συνολική αξία των αντικειμένων διασφαλίζοντας παράλληλα ότι το συνολικό τους βάρος δεν υπερβαίνει τη χωρητικότητα του σακιδίου.

$$\max \sum_{i=1}^N c_i x_i \quad (2.1)$$

όπου

$$\max \sum_{i=1}^N a_i x_i \leq b, \forall i \in \{1 \dots N\}, x_i \in \{0, 1\} \quad (2.2)$$

δηλαδή  $x_i$  δυαδική μεταβλητή που δείχνει αν το αντικείμενο πρέπει να επιλεγεί και

$$\max \sum_{i=1}^N a_i > b \quad (2.3)$$

Αν και μπορεί να υπάρχουν κάποιες ομοιότητες όσον αφορά την επιλογή ειδών για την επίτευξη βέλτιστου αποτελέσματος, η σύνθεση των συστατικών του φαρμάκου περιλαμβάνει πρόσθετες εκτιμήσεις, όπως συμβατότητα συστατικών και επιθυμητές ιδιότητες του φαρμάκου. Αυτοί οι παράγοντες το καθιστούν ένα πιο περίπλοκο πρόβλημα βελτιστοποίησης, το οποίο μπορεί να διατυπωθεί ως πρόβλημα γραμμικού προγραμματισμού παρά ως παραδοσιακό πρόβλημα σακιδίου.

### 3 ΜΟΝΤΕΛΟΠΟΙΗΣΗ

Στην συγκεκριμένη εργασία καλούμαστε να λύσουμε το πρόβλημα της σύνθεσης φαρμάκων, εστιάζοντας συγκεκριμένα στην αλληλεπίδραση μεταξύ των ουσιών, λόγω της σημαντικής επίδρασης που έχει στην αποτελεσματικότητα των φαρμάκων [2, 4]. Είναι γνωστό ότι ορισμένες ουσίες μπορούν να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους, οδηγώντας σε δυσμενή αποτελέσματα. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορεί να εμφανιστούν τόσο σε φαρμακοδυναμικό όσο και σε φαρμακοκινητικό επίπεδο [6]. Οι φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις επηρεάζουν την ανταπόκριση του οργανισμού στα φάρμακα, μειώνοντας την αποτελεσματικότητά τους ή ακόμη και προκαλώντας ανεπιθύμητες ενέργειες. Από την άλλη πλευρά, οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταβάλλουν την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό ή την απέκκριση των φαρμάκων, επηρεάζοντας έτσι τη συνολική αποτελεσματικότητά τους.

Η ιδέα για την εργασία αυτή προέκυψε μελετώντας τις εργασίες [5] και [3]. Σε αυτές τις εργασίες αναλύεται το πως ο γραμμικός προγραμματισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων φαρμάκων σε κυταρικό επίπεδο στον οργανισμό.

Έπειτα συνδυάζοντας την πληροφορία πως πολλές ουσίες δεν είναι συμβατές μεταξύ τους, καταλήξαμε στην τελική ιδέα της εργασίας.

Στην συνέχεια αναλύεται η μοντελοποίηση που αναπτύξαμε για το πρόβλημα μας.

### 3.1 Μεταβλητές & Παράμετροι

- **Ποσότητα ουσιών:** Για τη μοντελοποίηση του προβλήματος χρειάζεται αρχικά να ορίσουμε ένα σύνολο με τις ποσότητες όλων των ουσιών που διαθέτουμε. Τα κλειδιά του συνόλου είναι τα ονόματα των ουσιών και οι τιμές είναι οι ίδιες οι μεταβλητές του προβλήματος. Αυτό είναι το σύνολο  $S$ .
- **Συντελεστής Εξισορρόπησης:** Πρόκειται για μια παράμετρο που αντιπροσωπεύει έναν συντελεστή που χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της αντικειμενικής συνάρτησης στο μοντέλο γραμμικού προγραμματισμού. Η αντικειμενική συνάρτηση του μοντέλου στοχεύει στην εξισορρόπηση της αντιστάθμισης μεταξύ αποτελεσματικότητας και κόστους. Με τον συντελεστή εξισορρόπησης επιλέγουμε πόσο βάρος θέλουμε να δώσουμε στο κόστος και την αποτελεσματικότητα. Την συμβολίζουμε με  $e$ .

### 3.2 Περιορισμοί

Ακολουθούν οι περιορισμοί του προβλήματος.

1. Έχουμε υποθέσει πως το άθροισμα όλων των ουσιών στο φαρμακευτικό σκεύασμα πρέπει να είναι ίσο με 1 (έχουμε εκφράσει την ποσότητα κάθε ουσίας στο σκεύασμα ως ποσοστό). Μαθηματικά ο περιορισμός αυτός εκφράζεται ως:

$$\sum_{a \in S} a_i = 1, \forall i \in S \quad (3.1)$$

2. Για να εκφράσουμε την αντίδραση μεταξύ δύο ουσιών ορίζουμε τον πίνακα σχετικής αποτελεσματικότητας  $R$ . Όπου  $R_{i,j} \in \mathbb{R}$  δηλώνει την αποτελεσματικότητα που θα προστεθεί στη συνολική αποτελεσματικότητα του σκευάσματος αν έχουν επιλεγεί οι ουσίες  $i$  και  $j$ .

Για κάθε ουσία έχουμε μία δυαδική μεταβλητή που εκφράζει την υπαρκτή της στο σκεύασμα.

$$f_i = \begin{cases} 0 & a_i = 0 \\ 1 & a_i > 0 \end{cases} \quad (3.2)$$

Ο τρόπος με τον οποίο μια τέτοια μεταβλητή ορίζεται σε πρόγραμμα GMPL είναι η εξής:

$$a_i \cdot M \geq f_i \quad (3.3)$$

$$f_i \geq a_i \quad (3.4)$$

όπου μία σταθερά με μεγάλη τιμή (στην εφαρμογή μας  $M = 100$ ).

Για παράδειγμα, αν  $a_i = 0$  τότε έχουμε,

$$0 \geq f_i \quad (3.5)$$

$$f_i \geq 0 \quad (3.6)$$

Έτσι,  $f_i = 0$ .

Εναλλακτικά, αν  $a_i > 0$ , τότε αφού  $M \sim \infty \rightarrow a_i \cdot M \sim M$ .

Άρα οι ανισότητες γίνονται

$$\infty \geq f_i \quad (3.7)$$

$$f_i \geq a_i > 0 \quad (3.8)$$

Συνεπώς, αφού το  $f_i$  είναι δυαδική μεταβλητή, θα έχουμε  $f_i = 1$ .

Τώρα, για να εκφράσουμε την ύπαρξη δύο ουσιών στο σκεύασμα έχουμε:

$$Z_{i,j} = f_i \wedge f_j \quad (3.9)$$

Η παραπάνω λογική πράξη μοντελοποιείται ως εξής:

$$Z_{i,j} \leq f_i \quad (3.10)$$

$$Z_{i,j} \leq f_j \quad (3.11)$$

$$Z_{i,j} \geq f_i + f_j - 1 \quad (3.12)$$

Δηλαδή, αν  $f_i = f_j = 1$  τότε  $_{i,j} = 1$ , αλλιώς  $_{i,j} = 0$ .

### 3.3 Αντικειμενική Συνάρτηση

Έχουμε λάβει υπόψιν δύο στόχους, το κόστος του σκευάσματος και την αποτελεσματικότητά του.

Έχουμε κάνει την παραδοχή ότι η αποτελεσματικότητα της ουσίας  $i$  προκύπτει από τα δεδομένα από πειραματικές μετρήσεις. Για την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού των ουσιών χρησιμοποιούμε τις δυαδικές μεταβλητές μας.

Έτσι παίρνουμε την συνολική αποτελεσματικότητα του σκευάσματος.

$$E = \sum_{i,j \in S} e_i a_i + R_{i,j} Z_{i,j} \quad (3.13)$$

και το συνολικό κόστος είναι:

$$C = \sum_{i \in S} c_i a_i \quad (3.14)$$

όπου:

$E$  : συνολική αποτελεσματικότητα

$C$  : συνολικό κόστος

$f_i$  : ύπαρξη της ουσίας  $i$  στο σκεύασμα

$_{i,j}$  : παρουσία ουσίας  $i$  και ουσίας  $j$  στο τελικό σκεύασμα.

$a_i$  : ποσότητα της ουσίας  $i$

$S$  : σύνολο ουσιών

$R_{i,j}$  : συμβατότητα της ουσίας  $i$  με την ουσία  $j$

$c_i$  : κόστος της ουσίας  $i$

$e_i$  : αποτελεσματικότητα της ουσίας  $i$

Επομένως έχουμε ως αντικειμενική συνάρτηση:

$$\max Z = eE - (1 - e)C \quad (3.15)$$

## 4 ΕΠΙΛΥΣΗ

### 4.1 Datasets

Για να επιβεβαιώσουμε την σωστή λειτουργία του μοντέλου χρησιμοποιούμε ένα μικρό παράδειγμα. Συγκεκριμένα στο παράδειγμα αυτό υποθέτουμε ότι έχουμε τρεις (3) ουσίες τις οποίες πρέπει να συνδυάσουμε (λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς μας) για να κατασκευάσουμε ένα φάρμακο.

Αρχικά υποθέτουμε ότι έχουμε τις ουσίες με ονόματα (name)  $s_1, s_2, s_3$ . Καθεμία από αυτές τις ουσίες έχει ένα συγκεκριμένο κόστος (cost), έστω 0.5, 0.5, 0.1. Επιπλέον, σε κάθε ουσία έχει αποδοθεί μία μετρική αποτελεσματικότητας (efficacy). Υποθέτουμε ότι το μέτρο αποτελεσματικότητας κάθε ουσίας προέρχεται από πειραματικά δεδομένα ερευνητών. Πρόκειται για έναν δεκαδικό αριθμό που όσο μεγαλύτερος είναι, τόσο πιο αποτελεσματική είναι η ουσία.

Ακόμη, πολύ σημαντικό ρόλο στην μοντελοποίηση παίζουν οι περιορισμοί συμβατότητας. Στο συγκεκριμένο πρόβλημα έχουμε ορίσει περιορισμούς συμβατότητας μεταξύ των διαφόρων ουσιών. Οι περιορισμοί αυτοί μπορούν να αναπαρασταθούν με ένα πίνακα  $\times N$ , όπου  $N$  το πλήθος των διαθέσιμων ουσιών. Οι γραμμές και οι στήλες του πίνακα αναπαριστούν τις διαφορετικές ουσίες.

$$R = \begin{pmatrix} 0 & -2 & 0 \\ -2 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

Οι τιμές του πίνακα υποθέτουμε επίσης ότι έχουν προέλθει από πειραματικές μελέτες ερευνητών. Όπως παρατηρείται, η συμβατότητα μιας ουσίας με τον εαυτό της είναι πάντα 0 (τιμές κύριας διαγωνίου). Σε περιπτώσεις που ο συνδυασμός μιας ουσίας με μία άλλη προσφέρει θετικά αποτελέσματα στο παραγόμενο φάρμακο (αυξάνει την αποτελεσματικότητά του), τον αναπαριστούμε ως ένα θετικό αριθμό, αλλιώς ως αρνητικό αριθμό. Όσο μεγαλύτερη (μικρότερη) η τιμή του συνδυασμού τόσο μεγαλύτερη (μικρότερη) και η αποτελεσματικότητά του, αντίστοιχα.



Παρακάτω βλέπουμε την τυπική μορφή του αρχείου δεδομένων που έχουμε παράξει.

Listing 1: File format

```
name , cost , efficacy
s1 , 0.5 , 0.4
s2 , 0.5 , 0.5
s3 , 0.1 , 0.01

name , s1 , s2 , s3
s1 , 0 , -2 , 0
s2 , -2 , 0 , 1
s3 , 0 , 1 , 0
```

Η βέλτιστη λύση αυτού του προβλήματος είναι η εξής:

$$\begin{aligned}a_1 &= 0 \\a_2 &= 0.99 \\a_3 &= 0.01 \\Z &= 1.6\end{aligned}$$

Ας κάνουμε τώρα κάποιες παρατηρήσεις σχετικά με το αποτέλεσμα.

Υπενθυμίζουμε ότι το άθροισμα όλων των ουσιών στο τελικό προϊόν είναι ίσο με 1. Στο παραπάνω αρχείο βλέπουμε πως οι ουσίες  $s_1, s_2$  έχουν το ίδιο κόστος, επομένως επιλέγεται η  $s_2$  αφού έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα αλλά και επειδή ο συνδυασμός της με την ουσία  $s_3$  θα προσθέτει στην αποτελεσματικότητα του τελικού σκευάσματος. Ο συνδυασμός των ουσιών  $s_1, s_2$ , θα έχει αρνητικό αποτέλεσμα στο τελικό προϊόν, αφού όχι μόνο δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητά του, αλλά θα την μειώσει. Επιπλέον ο συνδυασμός  $s_1, s_2$ , δεν θα ήταν τόσο καλός όσο ο  $s_1, s_3$ , σύμφωνα με τον πίνακα συμβατότητας.

## 5 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Προσπαθήσαμε στα πλαίσια της εργασίας να εισάγουμε στο μοντέλο μας μια ποικιλία από εισόδους.

### 5.1 Διάρκεια επίλυσης

Αρχικά εξετάσαμε τα αποτελέσματα του αλγορίθμου σε εισόδους που δημιουργήσαμε με τυχαίο τρόπο.

Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα επίλυσης των συνόλων δεδομένων τα οποία παρήγαμε.

Ουσίες	Χρόνος Επίλυσης (s)
3	0.0
5	0.0
10	0.1
20	4.7
30	19.5
40	134.1
50	1125.7
100	—

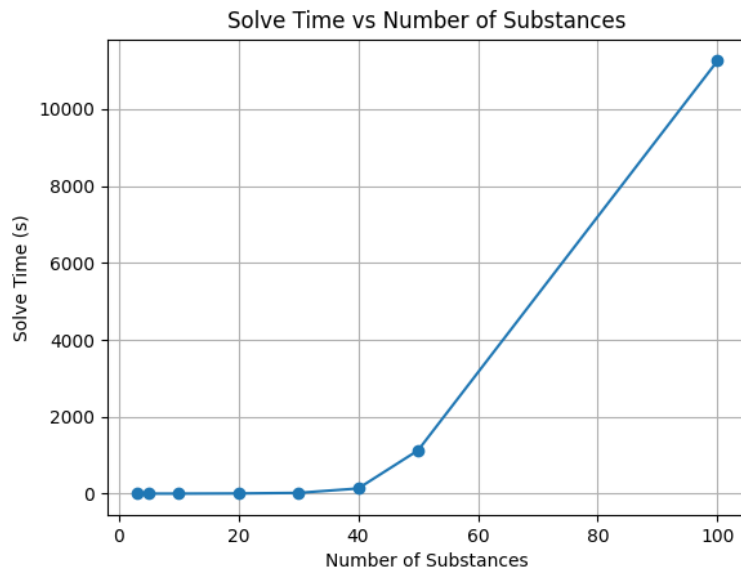
Για μεγαλύτερα datasets ο αριθμός μεταβλητών είναι υπερβολικά μεγάλος για να έχουμε αποτελέσματα σε ένα εύλογο χρονικό περιθώριο.

## 5.2 Γραφικές Αναπαραστάσεις

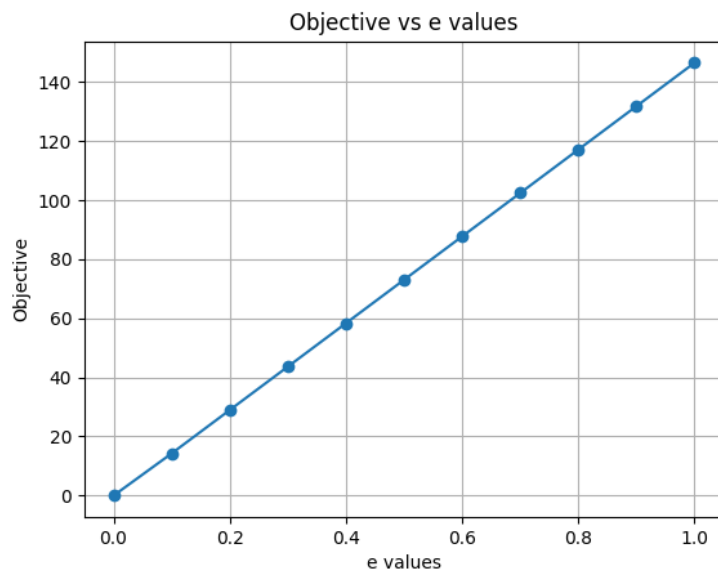
Στα σχήματα 5.1, 5.2 παρατηρούμε τον χρόνο εκτέλεσης σε συνάρτηση με τον αριθμό των ουσιών και την τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης σε συνάρτηση με την τιμή του συντελεστή εξισορρόπησης.

Όπως αναφέραμε και προηγουμένως, ο χρόνος εκτέλεσης αυξάνεται σημαντικά για μεγάλα datasets, λόγω του μεγάλου πλήθους μεταβλητών.

Επίσης, η βέλτιστη τιμή της αντικειμενικής συνάρτησης έχει μία γραμμική σχέση με τον αριθμό εξισορρόπησης  $e$ , με τις μεγαλύτερες τιμές του  $e$  (δεν λαμβάνουμε υπόψιν το κόστος της κάθε ουσίας), να παράγουν μια μεγάλη τιμή για την αντικειμενική συνάρτηση.



Σχήμα 5.1: Γραφική παράσταση του χρόνου εκτέλεσης σε συνάρτηση με τον αριθμό των ουσιών.



Σχήμα 5.2: Γραφική παράσταση του τιμής της αντικειμενικής συνάρτησης σε συνάρτηση με την τιμή του συντελεστή εξισορρόπησης.

## 6 ΣΤΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, το βασικό κομμάτι της εργασίας ήταν η ανάλυση και η μοντελοποίηση ενός προβλήματος μίξης ουσιών για την κατασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων με το μικρότερο δυνατό κόστος, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψιν την αποτελεσματικό-

τητα του παραγόμενου προϊόντος. Το πρόβλημα μοντελοποιήθηκε με ένα μοντέλο γραμμικού προγραμματισμού.

Τα δεδομένα εισόδου παρήχθησαν με δικά μας εργαλεία. Μετά από την εκτέλεση του προβλήματος με ποικίλα μεγέθη εισόδου είδαμε πως ο αριθμός των ουσιών παίζει καθοριστικό ρόλο στη δυσκολία επίλυσης του προβλήματος.

Ακόμα, καταλήξαμε στο ότι ένα πρόβλημα ακέραιου προγραμματισμού μπορεί να γίνει πολύ δύσκολο όταν ο αριθμός των μεταβλητών γίνεται πολύ μεγάλος (μερικές εκατοντάδες ή χιλιάδες), με την αύξηση στο χρόνο εκτέλεσης να εξαρτάται και από τη φύση του προβλήματος.

Το μοντέλο γραμμικού προγραμματισμού που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή την εργασία εντόπισε με επιτυχία έναν βέλτιστο συνδυασμό ουσιών που μεγιστοποιούσε την αποτελεσματικότητα ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα το κόστος. Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν τη δυνατότητα χρήσης τεχνικών γραμμικού προγραμματισμού στην ανάπτυξη και τη σύνθεση φαρμάκων, επιτρέποντας στους ερευνητές και τις φαρμακευτικές εταιρείες να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις σχετικά με την επιλογή ουσιών. Με την ενσωμάτωση παραγόντων κόστους και αποτελεσματικότητας, το μοντέλο γραμμικού προγραμματισμού παρέχει ένα ολοκληρωμένο πλαίσιο για τη βελτιστοποίηση της σύνθεσης του φαρμάκου, επιτυγχάνοντας μια ισορροπία μεταξύ της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας και των οικονομικών παραγόντων.

Μελλοντικές βελτιώσεις τις παρούσας μοντελοποίησης μπορούν να σχετίζονται με την ενσωμάτωση δεδομένων πραγματικού κόσμου, όπως αποτελέσματα κλινικών δοκιμών, με περιορισμούς ποσοτήτων ουσιών, αλλά και εξερεύνηση της βελτιστοποίησης πολλαπλών παραγόντων, όπως η ασφάλεια των ασθενών και ο περιβαλλοντικός αντίκτυπος, παρέχοντας μια πιο ολιστική προσέγγιση στη σύνθεση του φαρμάκου.

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] Sergio Cafaggi, Riccardo Leardi, B. Parodi, G. Caviglioli, and G. Bignardi. An example of application of a mixture design with constraints to a pharmaceutical formulation. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 65:139–147, 01 2003.
- [2] Ingolf Cascorbi. Drug interactions. *Deutsches Ärzteblatt international*, August 2012.
- [3] Zhiwei Ji, Bing Wang, Ke Yan, Ligang Dong, Guanmin Meng, and Lei Shi. A linear programming computational framework integrates phosphor-proteomics and prior knowledge to predict drug efficacy. *BMC Systems Biology*, 11(S7), December 2017.
- [4] D. Levêque, J. Lemachatti, Y. Nivoix, P. Coliat, R. Santucci, G. Ubeaud-Séquier, L. Beretz, and S. Vinzio. Mécanismes des interactions

- médicamenteuses d’origine pharmacocinétique. *La Revue de Médecine Interne*, 31(2):170–179, February 2010.
- [5] Alexander Mitsos, Ioannis N. Melas, Paraskeuas Siminelakis, Aikaterini D. Chairakaki, Julio Saez-Rodriguez, and Leonidas G. Alexopoulos. Identifying drug effects via pathway alterations using an integer linear programming optimization formulation on phosphoproteomic data. *PLoS Computational Biology*, 5(12):e1000591, December 2009.
  - [6] Jin Niu, Robert M. Straubinger, and Donald E. Mager. Pharmacodynamic drug–drug interactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(6):1395–1406, April 2019.
  - [7] Harry P. Selker, Hans-Georg Eichler, Norman L. Stockbridge, Newell E. McElwee, Willard H. Dere, Theodora Cohen, John K. Erban, Vicki L. Seyfert-Margolis, Peter K. Honig, Kenneth I. Kaitin, Kenneth A. Oye, and Ralph B. D’Agostino. Efficacy and effectiveness too trials: Clinical trial designs to generate evidence on efficacy and on effectiveness in wide practice. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 105(4):857–866, February 2019.
  - [8] Christofer S. Tautermann. Current and future challenges in modern drug discovery. In *Methods in Molecular Biology*, pages 1–17. Springer US, 2020.
  - [9] Olivier J. Wouters, Martin McKee, and Jeroen Luyten. Estimated research and development investment needed to bring a new medicine to market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9):844, March 2020.

## Α΄ ΕΠΙΛΥΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ ΜΕ ASP

Μία εναλλακτική μέθοδος επίλυσης προβλημάτων βελτιστοποίησης και άλλων είναι ο δηλωτικός προγραμματισμός (Answer Set Programming). Ο δηλωτικός προγραμματισμός είναι ισχυρός, καθώς μπορεί να εκφράσει περίπλοκα προβλήματα με λίγες γραμμές κώδικα. Παρακάτω παραθέτουμε τον κώδικα επίλυσης του προβλήματος της εργασίας.

Στον δηλωτικό προγραμματισμό αρκεί να περιγράψουμε το πρόβλημα και ο επιλυτής θα βρεί την βέλτιστη λύση.

```
n(0..10).
substance(s1). cost(s1, 50). efficacy(s1, 40).
substance(s2). cost(s2, 50). efficacy(s2, 50).
substance(s3). cost(s3, 10). efficacy(s3, 1).

relative_efficacy(s1, s2, -20).
relative_efficacy(s1, s3, 0).
relative_efficacy(s2, s3, 10).
relative_efficacy(X, X, 0) :- substance(X).
relative_efficacy(X, Y, E) :- relative_efficacy(Y, X, E).

1 { ammount(X, Y) : n(Y) } 1:- substance(X).

total_cost(TC):- TC = # sum{ C * Y, X :substance(X),ammount(X, Y),cost(X, C)}.

bonus_efficacy(X, E):- relative_efficacy(X, Y, E),ammount(Y, A), A > 0.

total_efficacy(TE):-BaseEfficacy = #sum{ E * Y, X :substance(X),ammount(X, Y),
efficacy(X, E) }, BonusEfficacy = #sum{ E * Y, X :substance(X),ammount(X, Y),
bonus_efficacy(X, E)},
TE = BaseEfficacy + BonusEfficacy.

:- not #sum{ A, X : substance(X), ammount(X, A) } == 10.

#minimize{ TC : total_cost(TC) }.
#maximize{ TE : total_efficacy(TE) }.

#show ammount/2.
#show total_cost/1.
#show total_efficacy/1.
```

Ωστόσο το μειονέκτημα της προσέγγισης ASP είναι η ταχύτητα εκτέλεσης.

Για την σύγκριση των χρόνων εκτέλεσης παραθέτουμε τον παρακάτω πίνακα. Ως είσοδος έχει χρησιμοποιηθεί το παράδειγμα με τις τρεις ουσίες.

Πίνακας Α'.1: Σύγκριση χρόνου εκτέλεσης επιλυτή γραμμικού προγραμματισμού και επιλυτή ASP

Solver	Χρόνος Εκτέλεσης (s)
CBC	0.0
Clingo	17.95

Σημειώνεται πως ο προσέγγιση με γραμμικό προγραμματισμό μας έφερε πολύ γρήγορα στη βέλτιστη λύση.

## Β' ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΚΤΕΛΕΣΗΣ ΤΟΥ ΚΩΔΙΚΑ

Ο κώδικας σε python (το γραμμικό μοντέλο `model.py` και ο generator δεδομένων `generator.py`) βρίσκεται μέσα στον φάκελο `src`.

Εναλλακτικά, μπορείτε να δείτε τον κώδικα στο `github repository`.

Η ανάπτυξη του κώδικα έχει σε περιβάλλον Linux και ο κώδικας για το γραμμικό μοντέλο είναι γραμμένος σε γλώσσα Python, με χρήση της βιβλιοθήκης `pulp`.

Το κομμάτι της μοντελοποίησης βρίσκεται μέσα στο αρχείο `model.py`.

Για την δημιουργία τυχαίων datasets χρησιμοποιείται το αρχείο `generator.py` του οποίου η έξοδος θα παράγει αρχεία `.csv` της μορφής `substances_[number of substances].csv`

Για την εκτέλεση αρκεί να τρέξουμε σε ένα τεραμτικό την εντολή **`python model.py`**