

# Βελτιστοποίηση της σύνθεσης φαρμάκων με χρήση μεθόδων γραμμικού προγραμματισμού.

Ιωάννα Γέμου

## Το Πρόβλημα

- ▶ Μία φαρμακευτική εταιρία καλείται να κατασκευάσει ένα νέο φαρμακευτικό προϊόν.
- ▶ Έχει στην διάθεση της ένα σύνολο ουσιών, των οποίων γνωρίζει το κόστος τους και την αποτελεσματικότητά τους.
- ▶ Υπάρχουν περιορισμοί συμβατότητας μεταξύ των διαφόρων ουσιών.
- ▶ Πρέπει να επιλεγεί ο καλύτερος συνδυασμός ουσιών για το σκεύασμα, με απώτερο σκόπο να μεγιστοποιήσουμε την αποτελεσματικότητά του, μειώνοντας παράλληλα το κόστος.

## Πρόβλημα Μίξης

### Επίσημη Διατύπωση

Δοθέντος ενός συνόλου  $A$  με τις ποσότητες  $n$  ουσιών και  $C$  με το κόστος τους, βρείτε τον κατάλληλο συνδυασμό ουσιών ώστε η αντικειμενική συνάρτηση

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

να ελαχιστοποιείται.

## Εξειδίκευση Προβλήματος

- ▶ Σε κάθε φαρμακευτικό σκεύασμα το άθροισμα των ποσοτήτων όλων των ουσιών είναι 1.
- ▶ Δεν χρειάζεται να επιλεγούν όλες οι ουσίες.
- ▶ Η ελαχιστοποίηση του κόστους δεν είναι ο μόνος στόχος, αλλά μας ενδιαφέρει και η αποτελεσματικότητα του προϊόντος.
- ▶ Λαμβάνουμε υπόψιν περιορισμούς συμβατότητας των ουσιών.

## Datasets

### Listing: File format

```
1 name , cost , efficacy
2 s1 , 0.5 , 0.4
3 s2 , 0.5 , 0.5
4 s3 , 0.1 , 0.01
5
6 name , s1 , s2 , s3
7 s1 , 0 , -2 , 0
8 s2 , -2 , 0 , 1
9 s3 , 0 , 1 , 0
```

## Συμβατότητα Ουσιών

- ▶ Benzylpenicillin and Aminoglycosides: αντιβιοτικά, δεν πρέπει να αναμιγνύονται λόγω της πιθανής χημικής αλληλεπίδρασης που μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητά τους.
- ▶ Amoxicillin and Clavulanic Acid: αντιβιοτικό και οξύ. Το οξύ αυτό χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το αντιβιοτικό για την ενίσχυση του φάσματος δράσης του.



Σχήμα: Το pipeline της εργασίας μας.

## Μεταβλητές και σταθερές προβλήματος

### Μεταβλητές

$E$  : συνολική αποτελεσματικότητα

$C$  : συνολικό κόστος

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

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

$a_i$  : ποσότητα της ουσίας  $i$

### Σταθερές

$S$  : σύνολο ουσιών

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

$c_i$  : κόστος της ουσίας  $i$

$e_i$  : αποτελεσματικότητα της ουσίας  $i$



## Παράμετρος

**Συντελεστής Εξισορρόπησης:** Με τον συντελεστή εξισορρόπησης επιλέγουμε πόσο βάρος θέλουμε να δώσουμε στο κόστος και την αποτελεσματικότητα. Τον συμβολίζουμε με  $e$ .

## Περιορισμοί

- ▶ Το άθροισμα όλων των ουσιών στο φαρμακευτικό σκεύασμα πρέπει να είναι ίσο με 1.

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

- ▶ Η συμβατότητα μεταξύ δύο ουσιών ορίζεται τον πίνακα σχετικής αποτελεσματικότητας  $R$ .  
Για κάθε ουσία έχουμε μία δυαδική μεταβλητή που εκφράζει την υπαρξή της στο σκεύασμα.

$$f_i = \begin{cases} 0 & a_i = 0 \\ 1 & a_i > 0 \end{cases} \quad (2)$$

## Περιορισμοί

- ▶ Ο τρόπος με τον οποίο μια τέτοια μεταβλητή ορίζεται σε πρόγραμμα GMPL είναι ο εξής:

$$a_i \cdot M \geq f_i \quad (3)$$

$$f_i \geq a_i \quad (4)$$

(στην εφαρμογή μας  $M = 100$ ). Για παράδειγμα, αν  $a_i = 0$  τότε έχουμε:

$$0 \geq f_i \quad (5)$$

$$f_i \geq 0 \quad (6)$$

Έτσι,  $f_i = 0$ . Εναλλακτικά, αν  $a_i > 0$ , οι ανισότητες γίνονται

$$\infty \geq f_i \quad (7)$$

$$f_i \geq a_i > 0 \quad (8)$$

Όμως  $f_i$  δυαδική μεταβλητή, θα έχουμε  $f_i = 1$ .

## Περιορισμοί

- Παρουσία ουσιών  $i, j$  στο σκεύασμα.

$$Z_{i,j} = f_i \wedge f_j \quad (9)$$

Η παραπάνω λογική πράξη μοντελοποιείται ως εξής:

$$Z_{i,j} \leq f_i \quad (10)$$

$$Z_{i,j} \leq f_j \quad (11)$$

$$Z_{i,j} \geq f_i + f_j - 1 \quad (12)$$

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

## Αντικειμενική Συνάρτηση

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



$$E = \sum_{i,j \in S} e_{ij} a_i + R_{i,j} Z_{i,j} \quad (13)$$



$$C = \sum_{i \in S} c_i a_i \quad (14)$$

Επομένως ορίζουμε ως αντικειμενική συνάρτηση:

$$\max Z = eE - (1 - e)C \quad (15)$$

## Παράδειγμα-I

### Listing: File format

```
1 name , cost , efficacy
2 s1 , 0.5 , 0.4
3 s2 , 0.5 , 0.5
4 s3 , 0.1 , 0.01
5
6 name , s1 , s2 , s3
7 s1 , 0 , -2 , 0
8 s2 , -2 , 0 , 1
9 s3 , 0 , 1 , 0
```

## Παράδειγμα-II

- ▶ Έχουμε τις ουσίες με ονόματα (name)  $s_1, s_2, s_2$ . Καθεμία από αυτές τις ουσίες έχει ένα συγκεκριμένο κόστος (cost), 0.5, 0.5, 0.1 και ένα μέτρο αποτελεσματικότητας (efficacy) 0.4, 0.5, 0.01.
- ▶ Πίνακας αποτελεσματικότητας συνδυασμών ουσιών  $N \times N$ , όπου  $N$  το πλήθος των διαθέσιμων ουσιών.

$$R = \begin{pmatrix} 0 & -2 & 0 \\ -2 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (16)$$

## Η Τελική Μίξη

Η βέλτιστη λύση αυτού του προβλήματος ( $N=3$ ) είναι η εξής:

$$a_1 = 0, a_2 = 0.99, a_3 = 0.01, Z = 1.6$$

Δηλαδή:

- ▶ Δεν επιλέγεται η  $s_1$ .
- ▶ Επιλέγονται 0.9 units από την ουσία  $s_2$
- ▶ Επιλέγεται 0.1 unit από την ουσία  $s_3$



## Παρατηρήσεις

- ▶ οι ουσίες  $s_1, s_2$  έχουν το ίδιο κόστος, επομένως επιλέγεται η  $s_2$  αφού έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.
- ▶ Ο συνδυασμός της  $s_2$  με την ουσία  $s_3$  θα αυξήσει στην αποτελεσματικότητα του τελικού σκευάσματος.
- ▶ Ο συνδυασμός των ουσιών  $s_1, s_2$ , θα έχει αρνητικό αποτέλεσμα στο τελικό προϊόν.
- ▶ Ο συνδυασμός  $s_1, s_2$ , δέν θα ήταν τόσο καλός όσο ο  $s_1, s_3$  , σύμφωνα με τον πίνακα συμβατότητας.

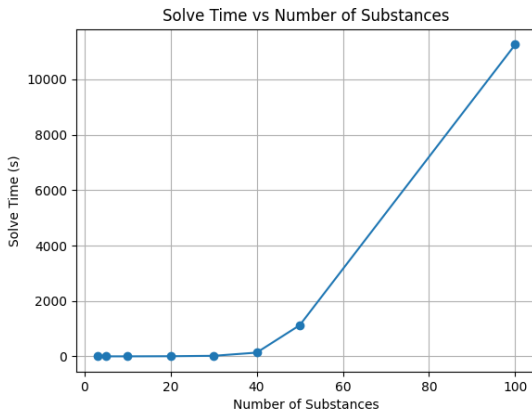
## Αποτελέσματα

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

**Πίνακας:** 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.

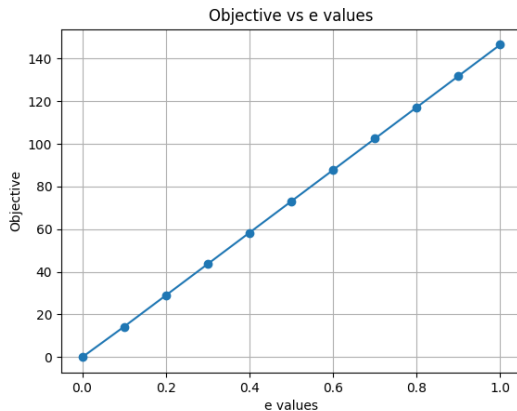


**Σχήμα:** Γραφική παράστασης του χρόνου εκτέλεσης σε συνάρτηση με τον αριθμό των ουσιών.

Βελτιστοποίηση της σύνθεσης φαρμάκων με χρήση μεθόδων γραμμικού προγραμματισμού.

└ Αποτελέσματα

└ Τιμή Αντικειμενικής Συνάρτησης



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

## Επίλυση με χρήση ASP

```
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) }.
```

Το μειονέκτημα της προσέγγισης ASP είναι η ταχύτητα εκτέλεσης.

**Πίνακας:** Σύγκριση χρόνου εκτέλεσης επιλυτή γραμμικού προγραμματισμού και επιλυτή ASP για  $N=3$  ουσίες.

Solver	Χρόνος Εκτέλεσης (s)
CBC	0.0
Clingo	17.95

## Συμπεράσματα

- ▶ Αναλύθηκε και η μοντελοποιήθηκε ένα πρόβλημα μίξης ουσιών για την κατασκευή φαρμακευτικών σκευασμάτων με το μικρότερο δυνατό κόστος, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψιν την αποτελεσματικότητα του παραγόμενου προϊόντος.
- ▶ Τα δεδομένα εισόδου παρήχθησαν με δικά μας εργαλεία.
- ▶ Ο αριθμός μεταβλητών είναι καθοριστικός για την ταχύτητα επίλυσης.
- ▶ Το μοντέλο γραμμικού προγραμματισμού εντόπισε με επιτυχία έναν βέλτιστο συνδυασμό ουσιών, που μεγιστοποιεί την αποτελεσματικότητα ελαχιστοποιώντας ταυτόχρονα το κόστος.

## Βελτιώσεις

- ▶ Ενσωμάτωση δεδομένων πραγματικού κόσμου, όπως αποτελέσματα κλινικών δοκιμών.
- ▶ Περιορισμοί ποσοτήτων ουσιών.
- ▶ Εξερεύνηση της βελτιστοποίησης πολλαπλών παραγόντων, όπως η ασφάλεια των ασθενών και ο περιβαλλοντικός αντίκτυπος.