บทที่ 2

Optimization

การกำหนดหรือพัฒนาสูตรตำรับ เพื่อให้ได้เวชภัณฑ์ที่ดีย่อมประสบปัญหาหลายประการอัน เนื่องมาจากคุณสมบัติขององค์ประกอบหรือวิธีการผลิต เป็นข้อจำกัดบังคับอยู่ เช่นในการตอกยาเม็ดต้องการให้เปอร์เซนต์ความสึกกร่อน (Friability) ของยาเม็ดต่ำโดยการเพิ่มแรงตอก แต่แรงตอกที่ทำให้ความสึกกร่อนลดลงทำให้ความแข็งเพิ่ม เวลาในการกระจายตัวเพิ่มขึ้นด้วย การเพิ่มแรงตอกจึงทำได้ในขอบเขตจำกัดที่ทำให้ยาเม็ดกระจายตัวได้ในเวลาที่กำหนดโดยความสึกกร่อนน้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ การแก้ปัญหาโดยมีผลสวนทางเป็นข้อจำกัดอยู่เช่นนี้ เป็นสิ่งที่พบเสมอในการผลิตหรือพัฒนาเวชภัณฑ์ การทดลองผลิตโดยวิธีเดาสุ่มอาจได้ผลพอใจในแง่หนึ่ง เช่น การสึกกร่อนต่ำแต่การกระจายตัวไม่ดีเท่าที่ต้องการ เพราะเป็นการยากที่จะทำให้ได้ผลดีในทุกแง่ (optimum value) ทำให้ต้องทำการทดลองหลายครั้งเป็นการเสียเวลา และรับรองผลไม่ได้, ค่าใช้จ่ายสูงและบางครั้งอาจไม่ประสบผลสำเร็จ ผู้ทำการทดลองเองก็ไม่แน่ใจว่าการทดลองเข้าใกล้เป้าหมายที่ต้องการแล้วหรือยัง

Optimization เป็นวิธีการที่นำมาช่วยลดจำนวนครั้งการทดลองและดำเนินการทดลองให้เข้าสู่จุดหมายโดยอาศัยการคำนวนเข้าช่วยแก้ปัญหา ทำให้เสียค่าใช้จ่ายน้อยลง ช่วยให้กำหนดคุณภาพและวิธีการผลิตเพื่อได้เวชภัณฑ์ที่ดีตามความต้องการ

วิธีการ optimize[9] แบ่งออกได้เป็น 2 วิธีใหญ่ ๆ คือ

1. Analytical
2. Case study & search method

<u>Analytical</u> วิธีนี้ใช้เมื่อสามารถแสดงผลของการทดลองที่หลาย ๆ ภาวะ ออกมาเป็นรูปสมการได้ เช่น อัตราการดูดซึม (Y) สัมพันธ์กับเวลา (X) ตามสมการ

$$Y = X^3 - 9X^2 + 24X$$

กรณีเช่นนี้ค่าของ Y ขึ้นกับตัวแปร X เพียงตัวเดียว หาอัตราการดูดซึมสูงสุดหรือต่ำสุดได้

ให้ $\frac{dY}{dX} = 3X^2 - 18X + 24 = 0$ -------------(1)

$\therefore X = 4, 2$

ถ้า $\frac{dY}{dX} = \frac{d^2Y}{dX^2} = \frac{d^3Y}{dX^3} \ldots\ldots\ldots\ldots \frac{d^nY}{dX^n} = 0$

ให้หา derivative ต่อไปที่ n+1 ซึ่งจะไม่เท่ากับ 0 แต่จะได้ค่า + หรือ - ถ้า n เป็นเลขคู่ ลักษณะของ Curve จะมีการหักกลับ ถ้า n เป็นเลขคี่ เช่น $n+1^{st}$=2และได้ค่าเป็น - จะมีค่าสูงสุดเกิดขึ้น ถ้าเป็น + จะมีค่าที่ต่ำสุด

จาก (1) n = 1

$\therefore \frac{dY}{dX} = 0 = 3X^2 - 18X + 24$

$\therefore$ที่ $n + 1^{st}$ คือ $\frac{d^2Y}{dX^2} = 6X - 18$

แทนค่า $X = 4 \therefore \frac{d^2Y}{dX^2} = 6 \times 4 - 18 = 6$

$X = 2 \therefore \frac{d^2Y}{dX^2} = 6 \times 2 - 18 = -6$

แสดงว่าที่ $X = 4$ ค่า Y จะต่ำสุด และ $X = 2$ ค่า Y จะสูงสุด

แทนค่า $X = 2$ จะได้ค่า $Y = 20$

ถ้าตัวแปรมี ๒ ตัว เช่น Friability ของยาเม็ด (Z) ขึ้นอยู่กับปริมาณของ Binder (X) และแรงอัด (Y) ตามสมการ

$$Z = X^2 + Y^2 + 4X + 4Y$$

ก็หาค่าสูงสุดและต่ำสุดของ Z ได้ในทำนองเดียวกัน

$$\frac{dZ}{dX} = 2X + 4 = 0$$

$$\therefore \quad X = -2$$

$$\frac{dZ}{dY} = 2Y + 4$$

$$\therefore \quad Y = -2$$

$$\frac{d^2Z}{dX^2} = 2, \quad \frac{d^2Z}{dY^2} = 2 \quad \text{และ} \quad \frac{d^2Z}{dXdY} = 0$$

ให้ $$M = \left(\frac{d^2Z}{dX^2}\right)\left(\frac{d^2Z}{dY^2}\right) - \frac{d^2Z}{dXdY} = 0$$

$$= 2 \times 2 - 0 = 4$$

ถ้าค่า M ที่ได้ที่ $\frac{d^2Z}{dX^2}$ และ $\frac{d^2Z}{dY^2}$ เป็น +

แสดงว่ามีค่าต่ำสุดที่ $X = -2$ และ $Y = -2$

$$Z = (-2)^2 + (-2)^2 + 4(-2) + 4(-2)$$

$$= -8$$

หรือ ในการบรรจุยาแคปซูล มีตัวแปรที่บังคับได้ (controllable variables) ได้แก่

a) machine speed r.p.m. (X_1)

b) capsule size, cm^3 (X_2)

c) specific volume, ml/g (X_3)

d) flowability, $in.^2$ (X_4)

e) presence or absence of talc. (X_5)

ซึ่งมีผลต่อ mean gross capsule weight (Y_1)

capsule weight standard deviation (Y_2)

capsule weight coefficient of variation (Y_3)

ต้องการหาค่า X_1, X_2, X_3, X_4 ที่ให้ค่า Y_3 ต่ำสุด

จากผลการทดลอง[10] สรุปความสัมพันธ์ออกมาเป็นรูปสมการ

$$Y_3 = 4.15 + 0.04X_1^2 + 0.23X_3^2 - 1.86X_4 + 0.45X_4^2 - 0.15X_1X_3 - 0.11X_1X_4$$

ทำ first partial derivative with respect to X_1, X_2, X_3, X_4

ได้ค่า X_1 = 13.3rpm., X_3 = 4.34ml/g., X_4 = 3.75in^2

แทนค่าลงในสมการ ได้ Y_3 = 0.78%

แต่ความเป็นจริง controllable variable หลายตัวจะถูกกำหนดมาให้ทำให้ค่าที่ต้องการหาเปลี่ยนแปลงได้ในวงจำกัด กรณีเช่นนี้ต้องใช้ Lagrange multiplier เข้ามาช่วย โดยตั้ง Lagrange expression ขึ้นมาก่อน หาค่าของตัวแปรจาก expression นี้ โดยค่าของตัวแปรอยู่ในขอบเขตที่กำหนดไว้ เมื่อได้ค่าของตัวแปรแล้ว ก็เอาไปแทนค่าในสมการของการทดลอง จะหาค่าที่ต้องการ (objective function) ได้

หลักของการ obtimize โดยใช้ Lagrange multiplier คือ

๑. จำนวนของ Lagrange Multiplier เท่ากับจำนวนสมการของตัวแปร

๒. Lagrange expression (F) จะเท่ากับ Objective function บวกผลคูณของ Lagrange Multiplier กับ constraints ซึ่งให้เท่ากับ ๐ ได้

เพราะฉะนั้น จากตัวอย่างเดิม เมื่อมีข้อจำกัด เช่น

Capsule No. 0 เพราะฉะนั้น	X_2	=	0.699 cm^3
Capsule weight	Y_1	=	400 mg.
Specific volume	X_3	=	2.80 ml/g
Talc	X_5	=	+1

ให้หา Machine speed (X_1) และ flowability (X_4) ซึ่งจะทำให้ Y_3 มีค่าต่ำสุด

จากสมการ

$$Y_3 = 6.09 - 1.86X_4 + 0.04X_1^2 - 0.45X_4^2 - 0.42X_1 - 0.11X_1X_4$$

ตาม constraint กำหนดว่า

$$548.49 - 32.27X_1 - 11.20X_2^2 + 1.92X_1^2 = 400$$

เพราะฉะนั้น Lagrange expression

$$F = 6.09 - 1.86X_4 + 0.04X_1^2 + 0.45X_4^2 - 0.42X_1 - 0.11X_1X_4 +$$

$$(148.49 - 32.27X_1 - 11.20X_2 + 1.92X_1^2)$$

ทำ Partial derivative ของสมการสุดท้ายนี้จะได้ค่า

$$X_1 = 5.63 \text{ r.p.m.}$$

$$X_4 = 2.47 \text{ in}^2$$

$$Y_3 = 1.62\%$$

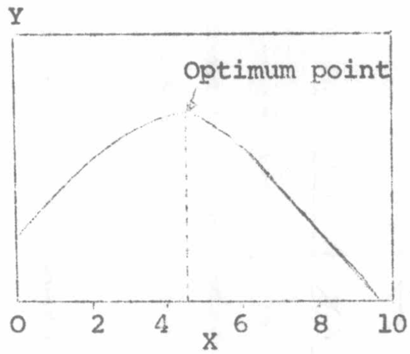
Case study & Search Method เป็นวิธี optimize โดยอาศัยผลจากการทดลอง ซึ่งไม่สามารถสรุปความสัมพันธ์ของค่าที่ต้องการหากับตัวแปรออกมาเป็นรูปสมการได้ วิธีนี้ช่วยลดจำนวนครั้งของการทดลอง และการคำนวณลงได้มาก Search method มีอยู่หลายวิธี แต่ทั้งหมดมีหลักการเหมือนกัน ส่วนใหญ่เมื่อเริ่มการทดลองเราจะรู้ค่าที่สูงสุดและต่ำสุดของค่าที่ต้องการ แต่ไม่รู้ว่าค่าที่ดีที่สุดในช่วงนี้เป็นเท่าไร ให้กำหนดค่าที่ต้องการหาและตัวแปรขึ้นมาชุดหนึ่ง หาจุดถัดไปซึ่งจะเข้าใกล้ optimum เข้าไปทุกขณะ ตัดช่วงที่มีค่าผิดจาก optimum ออกไปจนเหลือน้อยที่สุดที่มีค่า optimum อยู่ด้วย ช่วงนี้ถ้าแคบที่สุดก็จะได้ค่าที่ใกล้ optimum ที่สุด Search method มีอยู่หลายวิธี เลือกใช้ได้ตามความพอใจ ตัวอย่างเช่น Uniform Search[11]

สมมุติให้ทำการทดลองได้ ๔ ครั้ง โดยให้ตัวแปร (X) มีค่าระหว่าง ๐ ถึง ๑๐ หาค่าของตัวแปรที่ให้ Y = 4.5

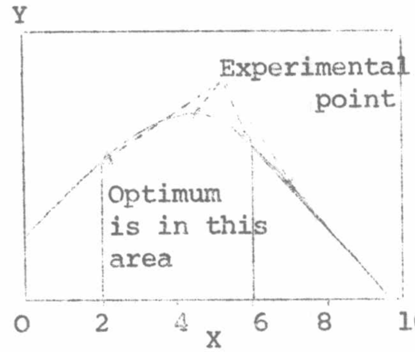
ถ้าให้ค่า X เป็น 2, 4, 6, 8 คือแบ่งช่วงเท่ากัน หาค่า Y

ค่าของ Y ที่ X = 4 มากกว่าที่ X = 2 เพราะว่า curve นี้มีค่าสูงสุดเพียงค่าเดียว ฉนั้นค่าของ Y จะไม่อยู่ระหว่าง X = 2-0 ตัดช่วงนี้ทิ้งไป ทำนองเดียวกัน ตัดช่วง X มีค่า 6-8-10 ทิ้งไป

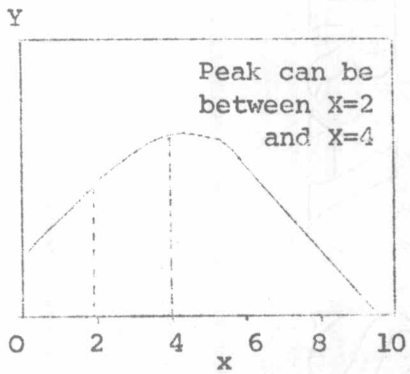
a) Problem is to locate unknown optimum that is between X = 0 to 10 in four experiments.



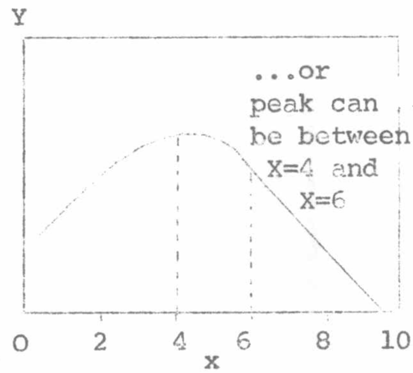
b) Experiments are run equidistant over the range; optimum must be between X=2 to 6



c) Optimum can be between X=2 to 4 or ....



d) Optimum can be in X=4 to 6 range



∴ ค่าของ Y จะอยู่ระหว่าง X = 2-6 ใช้วิธีคำนวนช่วย โดยให้

L = Length of the original interval

F = Fraction of original interval within which the optimum lies after performing N experiments

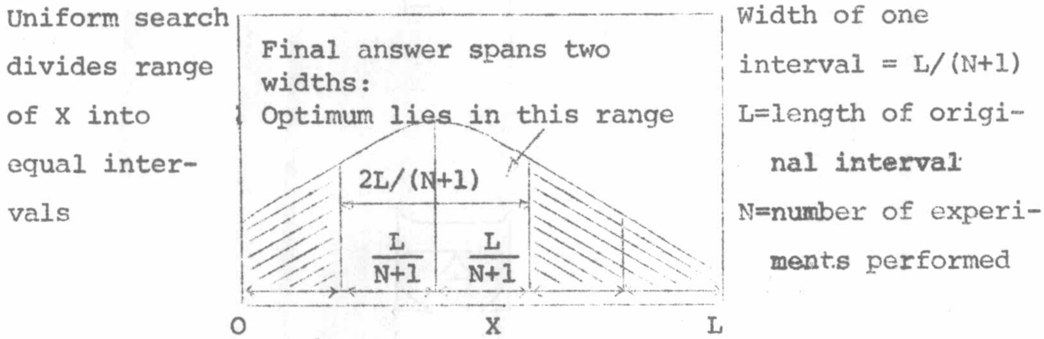
N = Number of experiments performed

∴ ถ้าทำการทดลอง N ครั้ง ช่วงแบ่งทั้งหมดจะเป็น N + 1 ช่อง

ความยาวของแต่ละช่อง = $\dfrac{L}{N + 1}$

ค่าสูงสุดจะอยู่ระหว่าง 2 ช่วง คือ $\frac{2L}{N+1}$

$$\therefore F = \frac{2L}{N+1}\left(\frac{1}{L}\right) = \frac{2}{N+1}$$



จากรูป $N = 4 \quad \therefore F = \frac{2}{4+1} = 0.40$

หาค่าของ Y ได้ที่ $X = 0.4$

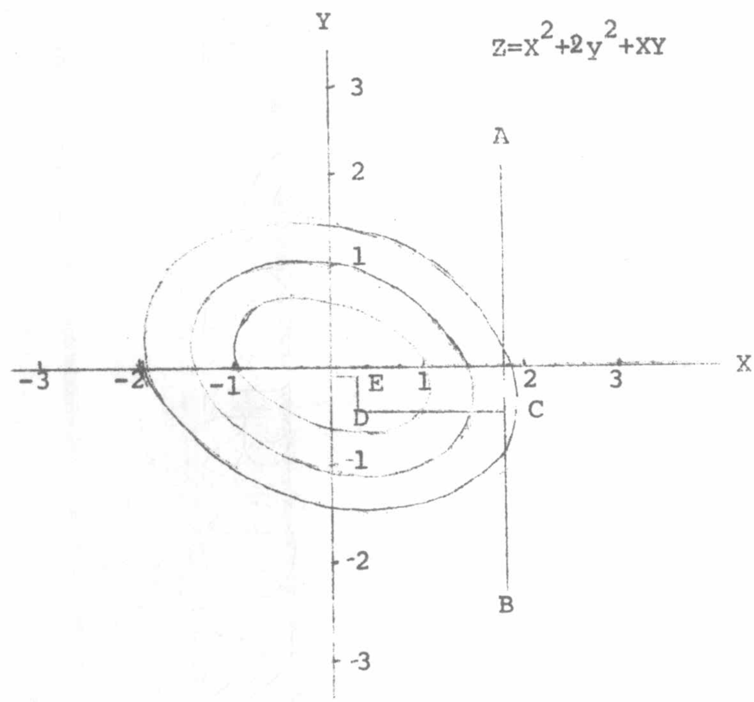
จากตัวอย่างข้างต้นเป็นการ optimize เมื่อมี variable ตัวเดียว ถ้ามี variable หลายตัวอย่างข้างต้นเป็นภาวะที่เกิดขึ้นประจำมี Search method ที่จะ optimize ค่าที่ต้องการหาได้ไม่ว่าจะอยู่ในรูปของการทดลอง หรือแสดงความสัมพันธ์ออกมาเป็นสมการได้ วิธีที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้ ไม่ใช่วิธีที่ดีที่สุด ผู้ทำการทดลองสามารถเลือกใช้วิธีใดก็ได้ที่พอใจ

One at a time Technique [12]

ให้ตัวแปร 1 ตัวเปลี่ยนค่าได้และตัวอื่น ๆ คงที่ ค่าของตัวแปรที่เปลี่ยนได้ จะเปลี่ยนไปจนได้ objective function เช่นในกรณีหาค่าต่ำสุด ก็จะเปลี่ยนไปได้ค่าต่ำลง ๆ

$$Z = X^2 + 2Y^2 + XY$$

$$\therefore \frac{dZ}{dX} = 2X + Y \quad \text{และ} \quad \frac{dZ}{dY} = 4Y + X$$

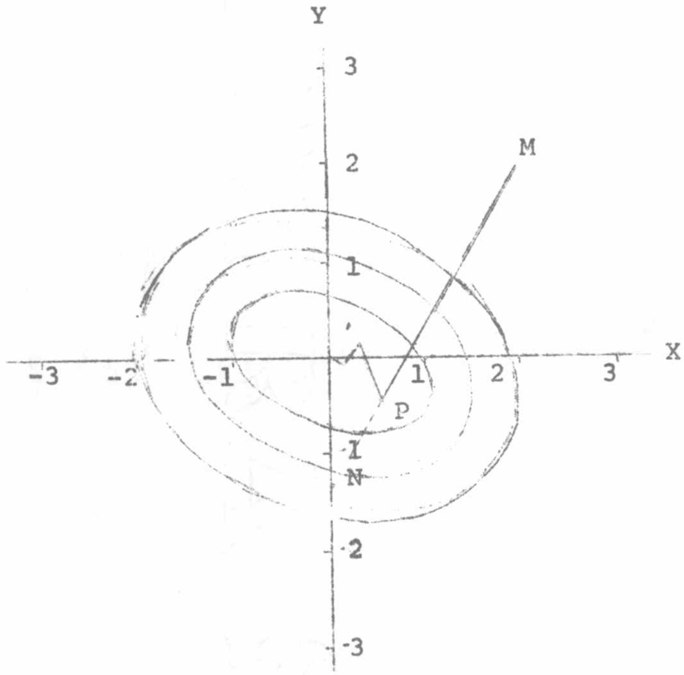


ถ้าให้ค่า X คงที่ เปลี่ยนเฉพาะค่า Y จะได้ค่า Z ที่จุดต่าง ๆ ของ Y บนเส้น AB ซึ่ง Z มีค่าต่ำที่สุดที่จุด Y = -0.5 ให้ Y คงที่ที่ -0.5 หาค่า X ที่ Z ต่ำสุดจะได้จุด D ที่ X มีค่า = 0.25 ให้ X คงที่ที่ค่านี้ เริ่มเปลี่ยน Y ต่อไปใหม่จนในที่สุดจะได้ X = Y = 0

Steepest Ascent[13]

จากสมการเดียวกันกับวิธี one-at-a time

$$Z = X^2 + 2Y^2 + XY$$



สมมุติเริ่มต้นที่จุด X = 2, Y = 2 (จุด M ตามรูป)

$$\frac{dZ}{dX} = 2X + Y \qquad \frac{dZ}{dY} = 4Y + X$$

$$\therefore \quad \frac{dZ}{dX} = 6 \quad \text{และ} \quad \frac{dZ}{dY} = 10$$

ได้ค่า Partial derivative เป็น + ทั้งคู่ แสดงว่า objective function จะ vary ไปทางเดียวกับ X, Y ∴ ถ้าต้องการค่าต่ำสุดก็ค่อย ๆ ลดค่า X, Y ลงจาก first derivative จะเห็นว่า X ลดลง 0.3 เท่ากับ Y ลดลง 0.5 ∴ หาจุดต่อไปจะได้

จุดที่ 1	$X_1 = 1.70$	$Y_1 = 1.50$	$Z_1 = 9.94$
2	$X_2 = 1.40$	$Y_2 = 1.00$	$Z_2 = 5.36$
3	$X_3 = 1.10$	$Y_3 = 0.50$	$Z_3 = 2.26$
4	$X_4 = 0.80$	$Y_4 = 0.00$	$Z_4 = 0.64$
5	$X_5 = 0.50$	$Y_5 = -0.50$	$Z_5 = 0.50$
6	$X_6 = 0.20$	$Y_6 = -1.00$	$Z_6 = 1.84$

จากจุดที่ 5 ถึงจุดที่ 6 ค่า Z เริ่มสูงขึ้น $\therefore$ กลับไปตั้งต้นที่จุดที่ 5 ใหม่

หา gradient direction โดย

$$\frac{dZ}{dX} = 2X + Y = 1.00 - 0.50 = 0.50$$

$$\frac{dZ}{dY} = 4Y + X = -2.00 + 0.50 = -1.50$$

ค่า $\frac{dZ}{dX}$ ยังเป็น + แสดงว่าค่าX ยังอยู่ในทิศทางเดิม คือ ลดลงได้อีก $\frac{dX}{dY}$ เป็น - แสดงว่าต้องกลับไปทิศตรงกันข้าม คือต้องเพิ่มขึ้น และเป็นอัตราส่วน 3:1 เมื่อเทียบกับ X เพราะถ้าให้ X ลดทีละน้อยเพียง 0.1 Y จะลด 0.3

ที่ step 6

$$X_6 = X_5 - 0.10 = 0.50 - 0.10 = 0.40$$

$$Y_6 = Y_5 + 0.30 = -0.50 + 0.30 = -0.20$$

$$Z = (0.40) + 2(-0.20) + (0.40)(-0.20) = 0.16$$

ค่า Z_6 ลดลงจาก Z_5 แสดงว่าทิศทางใหม่ถูกต้อง ลดค่า X และเพิ่มค่า Y ต่อไปให้ Z_7 น้อยกว่า Z_6

$X_7 = 0.30$	$Y_7 = 0.10$	$Z_7 = 0.14$
$X_8 = 0.20$	$Y_8 = 0.40$	$Z_8 = 0.44$

$Z_8 > Z_7$ แสดงว่าผิดทิศทางไปอีก ต้องกลับไปตั้งต้น ที่ Z_7 ใหม่ และทำเหมือนเดิม โดยวิธีการเช่นนี้ ในที่สุดก็จะได้ค่า Z ต่ำสุด และรู้ค่า X,Y ที่จุดต่ำสุดนี้ด้วย

นอกจาก Search method ทั้ง 2 ตัวอย่างที่แสดงมา ยังมีอีกหลายวิธี เช่น

Direct search(14)

The Lattice method(15)

Tangent Methods

Gradient Projection เป็นต้น

มีวิธีอื่น ๆ อีกมากที่สามารถเลือกใช้ได้ตามความถนัด โดยวิธีการ optimize เหล่านี้ เราสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการทำ product development Lab ซึ่งมีตัวแปรต่าง ๆ กัน เพื่อหาคำตอบที่ดีที่สุดได้ โดยไม่เสียเวลาค้นคว้ามากเกินไป รวมทั้งสามารถเลือกอุปกรณ์สำหรับ Lab นี้ได้ เมื่อได้ specification ที่แน่นอนของเครื่องมือจากการ develop product เช่น รู้ว่าเครื่องบรรจุแคปซูลจะต้องมีความเร็วเท่าไรต่อ flowability ของผงยาชนิดหนึ่ง จึงจะทำให้เมื่อบรรจุแล้วมีตัวยาสม่ำเสมอกัน หรือเลือกขนาดของเครื่องมือได้ เมื่อคิดค่าใช้จ่ายทั้งหมดว่าขนาดเครื่องมือเป็นเท่าใด จะเสียค่าใช้จ่ายต่ำที่สุด เป็นต้น