

# ارائه روشی برای مقایسه‌ی پروفایل‌های مشخصه‌های کیفی زمان‌محور LTB و STB

محمدرضا نباتچیان\* (دکتری)

حمید شهریاری (دانشیار)

رسول شفاei (دانشیار)

دانشکده‌ی مهندسی صنایع، دانشگاه صنعتی خواجه نصیرالدین طوسی

مهندسی صنایع و مدیریت شریف، زمستان ۱۳۹۴ (دوره ۱ - شماره ۲/۲، ص. ۱۱۳-۱۱۹، یادداشت شریف)

بررسی و مقایسه‌ی مشخصه‌های کیفی زمان‌محور در محصولات از اهمیت بالایی برخوردار است. استفاده از شاخص‌های استاندارد  $f_1$  و  $f_2$  که برای مشخصه‌های کیفی NTB<sup>۱</sup> و درخصوص پروفایل آزادسازی دارو در بدن بیمار مطرح شد، برای مشخصه‌های کیفی دارای ویژگی LTB<sup>۲</sup> و STB<sup>۳</sup> کاربرد چندانی ندارند. در این مطالعه برای گزینش پروفایل بهینه از میان پروفایل‌های مشاهده شده برای مشخصه‌های کیفی زمان‌محور با ویژگی LTB و STB، روشی مطرح می‌شود که با طرح مثال عددی برای هر یک از دو نوع مشخصه‌ی کیفی LTB و STB تشریح می‌شود. نتایج حاصل از حل مثال‌های عددی نشان‌گر قابلیت مدل ارائه شده در تعیین پروفایل بهینه از میان پروفایل‌های مشاهده شده بر مبنای سیاست انتخابی از سوی کاربر است.

واژگان کلیدی: مشخصه‌ی کیفی زمان‌محور، پروفایل عملکرد، تابع مطلوبیت، سیاست انتخاب.

mrnabat.chian@dena.kntu.ac.ir  
hshahriari@kntu.ac.ir  
shafaei@kntu.ac.ir

## ۱. مقدمه

به منظور مقایسه‌ی پروفایل‌ها، در بخش دوم شاخص‌های عددی پیشنهادی (ادبیات موضوع) را مرور می‌کنیم. در بخش سوم روش پیشنهادی برای مشخصه‌های کیفی زمان‌محور از نوع LTB و STB مطرح شده، و در بخش چهارم روش پیشنهادی به کمک مثال‌های عددی تشریح و ارزیابی می‌شود. در بخش پنجم نیز جمع‌بندی و نتیجه‌گیری نهایی ارائه می‌شود.

در کاربردهای معمول، ویژگی بیشتر مشخصه‌های کیفی این است که هرچه به مقدار مرجع نزدیک‌تر باشند بهتر است (NTB). در این نوع مشخصه‌های کیفی، مقداری به عنوان مرجع و دو حد به عنوان کمینه و بیشینه‌ی مقادیر فنی مجاز مورد بررسی قرار می‌گیرند. دسته دیگری از مشخصه‌های کیفی از ویژگی هرچه کوچک‌تر، بهتر (STB) یا هرچه بزرگ‌تر، بهتر (LTB) برخوردارند. در این نوع مشخصه‌ها دو مرز مجاز  $l_1^*$  و  $l_2^*$  تعریف می‌شود. از طرف دیگر، بررسی مشخصه‌های کیفی زمان‌محور از اهمیت بالایی برخوردار است. مقدار عددی این نوع مشخصه‌های کیفی در طول زمان دچار تغییر می‌شود؛ این تغییر از الگوی رفتاری تحت عنوان پروفایل مقادیر مشخصه‌ی کیفی پیروی می‌کند. به طور کلی می‌توان از دو جنبه به بررسی پروفایل‌های مشخصه‌ی کیفی زمان‌محور پرداخت.

## ۲. مرور پیشینه موضوع

چنان که عنوان شد، بیشتر بررسی‌های انجام گرفته درخصوص مشخصه‌های کیفی زمان‌محور با ویژگی NTB است. این مطالعات بیشتر در حوزه‌ی داروسازی و درخصوص پروفایل آزادسازی دارو در بدن بیمار انجام شده است. در سال ۱۹۹۶ دو شاخص کلیدی  $f_1$  برای سنجش میزان دوری پروفایل مورد مطالعه از پروفایل مرجع، و  $f_2$  برای سنجش میزان نزدیکی پروفایل مورد مطالعه به پروفایل معرفی شد. این شاخص‌ها براساس روابط ۱ و ۲ تعریف می‌شود:<sup>[۱]</sup>

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

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

- بهینه‌سازی: بدین ترتیب که با انتخاب مقادیر مناسب برای عوامل قابل کنترل مؤثر بر مقدار مشخصه‌ی کیفی زمان‌محور، سعی می‌شود مقادیر آن به مقادیر پروفایل مرجع نزدیک‌تر شود.
- نظارت و گزینش: در این حالت به دلیل پیچیدگی پروفایل مورد مطالعه و عدم اطلاع کامل از عوامل قابل کنترل و تنظیمات آنها، می‌توان طرح‌هایی را براساس انجام آزمایش با استفاده از تنظیمات مختلف به دست آورد و نهایتاً پروفایلی را از میان آنها برگزید که به پروفایل مرجع نزدیکی بیشتری داشته باشد.

\* نویسنده مسئول

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۵/۵، اصلاحیه ۱۳۹۳/۲/۱۰، پذیرش ۱۳۹۳/۳/۳۱

که در آن  $R_t$  مقدار مورد نظر برای شاخص کیفی مورد مطالعه در زمان  $t$  در پروفایل مرجع،  $T_t$  مقدار مشاهده شده برای شاخص کیفی مورد مطالعه در زمان  $t$  در پروفایل مورد بررسی، و  $n$  تعداد نقاط مورد مطالعه است.

در این روش، برای هر پروفایل مشاهده شده، شاخص‌های  $f_1$  و  $f_2$  محاسبه می‌شود. با توجه به ماهیت شاخص  $f_1$  که نشان‌گر فاصله از پروفایل مرجع است، هرچه مقدار آن کوچک‌تر باشد بهتر است و به‌طور معمول مقادیر بین صفر تا ۱۵ را به‌عنوان دامنه‌ی قابل قبول معرفی می‌کند. با استفاده از این معیار، پروفایلی به‌عنوان پروفایل برتر برگزیده می‌شود که شاخص  $f_1$  آن از سایر پروفایل‌ها کوچک‌تر باشد. از طرف دیگر، با توجه به ماهیت شاخص  $f_2$  که نشان‌گر میزان نزدیکی به پروفایل مرجع است، هر چه مقدار آن بزرگ‌تر باشد بهتر است و به‌طور معمول مقادیر بین ۵۰ تا ۱۰۰ را به‌عنوان دامنه‌ی مقادیر قابل قبول معرفی می‌کند. در صورت استفاده از این شاخص، پروفایلی برگزیده می‌شود که شاخص  $f_2$  بزرگ‌تری داشته باشد.<sup>[۱]</sup> در مواردی که ارزش نقاط مختلف مورد بررسی با یکدیگر متفاوت باشند، برخی از آنها برای کاربهر اهمیت بیشتری داشته باشد می‌توان از روابط ۳ و ۴ به جای روابط ۱ و ۲ استفاده کرد:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n w_t |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} * 100 \quad (3)$$

$$f_2 = 50 * \text{Log} \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\} \quad (4)$$

که در آن  $w_t$  ارزش وزنی تخصیص داده شده به نقطه‌ی  $t$ ام پروفایل است. ملاحظه می‌شود که نقاط مختلف بر مبنای میزان ارزش وزنی خود، تأثیرات متفاوتی بر مقادیر شاخص‌های  $f_1$  و  $f_2$  خواهند داشت. برای محاسبه‌ی ارزش وزنی  $w_t$  سه روش مورد بررسی قرار گرفت:<sup>[۲]</sup>

۱. مقدار ارزش وزنی برای هر نقطه‌ی پروفایل، طبق رابطه‌ی ۵ و از تقسیم عدد ۵۰ بر شاخص  $f_2$  محاسبه شده به‌روش بدون وزن برای همان نقطه حاصل می‌شود:<sup>[۲]</sup>

$$w_t = \frac{50}{f_{2(\text{weightless})}} \quad (5)$$

۲. مقدار ارزش وزنی برای هر نقطه‌ی پروفایل طبق رابطه‌ی ۶ به دست می‌آید:<sup>[۲]</sup>

$$w_t = \frac{R_t - T_t}{0.1 * T_t} \quad (6)$$

که در آن  $T_t$  مقادیر پروفایل مشاهده شده و  $R_t$  مقدار پروفایل مرجع است.

۳. در این حالت، مقدار ارزش وزنی برای هر نقطه‌ی پروفایل از طریق رابطه‌ی ۷ به دست می‌آید.<sup>[۵]</sup>

$$w_t = 1 + \frac{D_t}{\max \text{ allowed } D} \quad (7)$$

که در آن  $D_t$  عبارت است از انحراف میان مقادیر تفاضل پروفایل مورد بررسی از پروفایل مرجع، در مخرج کسر نیز از بیشینه انحراف قابل قبول استفاده شده است. برخی روش‌های مربوط به مقایسه‌ی آماری پروفایل‌ها را می‌توان در منابع موجود<sup>[۶-۱۰]</sup> یافت.

### ۳. روش پیشنهادی

شاخص‌های موجود برای بررسی شباهت یا تفاوت میان پروفایل‌های پیشنهادی و پروفایل مرجع، درخصوص مشخصه‌های کیفی زمان‌محور NTB کاربرد دارند. این شاخص‌ها بیشتر در حوزه‌ی داروسازی کاربرد داشته و از سوی برخی نهادها، نظیر سازمان نظارت بر دارو و غذای آمریکا نیز مورد تأیید قرار گرفته است.<sup>[۱۱]</sup> اما برخی از مشخصه‌های کیفی زمان‌محور دارای ویژگی LTB یا STB هستند که به‌لحاظ تعاریف مرزها و دامنه‌ی نامتناهی برای مقادیر مطلوب، با مشخصه‌ی کیفی NTB تفاوت‌های جدی دارند و به‌کارگیری شاخص‌های  $f_1$  و  $f_2$  برای آنها ممکن نیست. لذا ابتدا مشخصه‌های کیفی زمان‌محور از نوع LTB معرفی و روشی برای آنها ارائه می‌شود؛ و سپس مشخصه‌های کیفی زمان‌محور از نوع STB مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

#### ۱.۳. روش پیشنهادی برای بررسی مشخصه‌های کیفی زمان‌محور

##### LTB

با توجه به ماهیت این نوع مشخصه‌ی کیفی، دو حد فنی کم‌ترین مقدار مجاز ( $y_*$ ) و حد مطلوب ( $y^*$ ) تعریف می‌شود. اگر مقدار مشخصه‌ی کیفی کم‌تر از  $y_*$  باشد، مردود اعلام می‌شود. اگر مقدار مشخصه‌ی کیفی بین  $y_*$  و  $y^*$  باشد، مشخصه‌ی کیفی قابل قبول است و انجام اقدامات اصلاحی درخصوص ارتقاء مقدار آن توصیه می‌شود. اگر مقدار مشخصه‌ی کیفی بیشتر از  $y^*$  شود در ناحیه‌ی ایده‌آل قرار گرفته است، هرچند برای طراح محصول دست‌یابی به مقدار  $y^*$  کفایت می‌کند. با توجه به نوع این مشخصه‌های کیفی، امکان به‌کارگیری شاخص  $f_2$  با مبنای قراردادن هیچ‌کدام از حدود مجاز  $y_*$  و  $y^*$  فراهم نیست؛ زیرا این شاخص برای مقادیر با فاصله‌ی زیاد از  $y^*$  مقدار منفی به خود می‌گیرد، حال آن که در شرایطی که مشخصه‌ی کیفی در موقعیتی بسیار بزرگ‌تر از  $y^*$  باشد، نه تنها وضعیت نامطلوب نیست بلکه از حد انتظار نیز فراتر است. اما با اعمال تغییرات، می‌توان از شاخص  $f_1$  اصلاح‌شده<sup>۴</sup> برای بررسی این نوع مشخصه‌های کیفی بهره گرفت. برای این منظور ابتدا باید سیاست انتخاب پروفایل برتر را تعیین کرد.

#### ۱.۱.۳. سیاست سهل‌گیرانه

در این حالت چنانچه برخی از نقاط در ناحیه‌ی غیرمجاز قرار گیرند ولی در مجموع، شاخص به دست آمده نشان‌گر وضعیت قابل قبول باشد، پروفایل تأیید می‌شود. در این حالت شاخص‌های  $f_1'$  و  $f_1''$  مطابق روابط ۸ و ۹ خواهد بود.

$$f_1' = \frac{\sum_{t=1}^n (y_t - y_t^*)}{\sum_{t=1}^n y_t^*} \quad (8)$$

$$f_1'' = \frac{\sum_{t=1}^n (y_t - y_{*t})}{\sum_{t=1}^n y_{*t}} \quad (9)$$

که در آن  $y_t$  مقدار مشاهده شده برای مشخصه‌ی کیفی در زمان  $t$ ،  $y_t^*$  حد مطلوب بالا برای مشخصه‌ی کیفی در زمان  $t$ ،  $y_{*t}$  کم‌ترین مقدار قابل قبول برای مشخصه‌ی کیفی در زمان  $t$ ، و  $n$  تعداد نقاط مورد مطالعه است. در این سیاست تصمیم‌گیری، برای بررسی پروفایل‌های رقیب برای مشخصه‌ی کیفی زمان‌محور LTB ابتدا شاخص  $f_1''$  محاسبه می‌شود. چنانچه مقدار این شاخص

در این رابطه،  $y_t$  مقدار مشخصه‌ی کیفی در زمان  $t$ ،  $y_t^*$  حد مطلوب بالا برای مشخصه‌ی کیفی در زمان  $t$ ، کم‌ترین مقدار قابل قبول برای مشخصه‌ی کیفی در زمان  $t$ ، و  $r$  ارزش وزنی شاخص کیفی مورد مطالعه است. پس از محاسبه‌ی مقدار تابع مطلوبیت برای هر یک از نقاط مورد مطالعه‌ی پروفایل‌های موجود، شاخص مطلوبیت کل برای هر پروفایل به کمک رابطه‌ی ۱۱ محاسبه می‌شود:

$$D = (d_{t_1}^{w_1}, d_{t_2}^{w_2}, \dots, d_{t_n}^{w_n}) \sum_{i=1}^n w_i \quad (11)$$

که در آن  $D$  مقدار تابع مطلوبیت پروفایل مورد بررسی،  $d_{t_i}$  مقدار تابع مطلوبیت مشخصه‌ی کیفی در مقطع زمانی  $t_i$ ، و  $w_i$  ارزش وزنی مشخصه‌ی کیفی مورد بررسی در مقطع زمانی  $t_i$  است.

در سیاست سخت‌گیرانه چنانچه از میان نقاط مورد بررسی فقط یک نقطه در محدوده‌ی غیرمجاز قرارگیرد، مقدار تابع مطلوبیت کل برای پروفایل برابر با صفر می‌شود و از مقایسه با سایر پروفایل‌ها حذف می‌شود. در این حالت پروفایلی را برمی‌گزینیم که در مقایسه با سایر پروفایل‌های مورد بررسی مقدار تابع مطلوبیت بزرگ‌تری داشته باشد. باید توجه داشت که روش‌های پیشنهادی سهل‌گیرانه و سخت‌گیرانه را می‌توان به صورت ادغام شده نیز انجام داد. برای این منظور می‌توان یکی از دو راهکار زیر را برگزید:

۱. ابتدا روش سهل‌گیرانه را اجرا، و سپس برای گزینش دقیق‌تر روش سخت‌گیرانه را میان پروفایل‌های برگزیده اجرا کرد.

۲. ابتدا روش سخت‌گیرانه را اجرا کرد و در صورت صفرشدن مقدار تابع مطلوبیت برای تمام پروفایل‌های مورد بررسی و عدم امکان ادامه کار، به اجرای روش سهل‌گیرانه برای انتخاب پروفایلی که به‌طور نسبی بهتر از بقیه است پرداخت.

### ۲.۳. ارائه‌ی روشی برای بررسی پروفایل مشخصه‌های کیفی

#### زمان محور STB

برای این نوع مشخصه‌های کیفی دو حد مقدار مطلوب  $y^*$  و بیشترین مقدار قابل قبول  $y^*$  تعریف می‌شود. چنانچه مقدار مشخصه‌ی کیفی بیشتر از  $y^*$  باشد، مردود می‌شود؛ اگر مقدار مشخصه‌ی کیفی کوچک‌تر از  $y^*$  باشد، در ناحیه‌ی ایده‌آل و مورد قبول است؛ و اگر مقدار مشخصه‌ی کیفی در ناحیه‌ی بین دو مرز تعریف شده قرار داشته باشد، مورد قبول نسبی بوده و انجام اقدامات اصلاحی در رابطه با کاهش مقدار مشخصه‌ی کیفی و نزدیک کردن آن به مقدار  $y^*$  توصیه می‌شود. در این حالت نیز برای مقایسه‌ی پروفایل‌ها، دو سیاست سهل‌گیرانه و سخت‌گیرانه پیشنهاد می‌شود.

#### الف) سیاست سهل‌گیرانه

در این حالت امکان پذیرش پروفایل حتی در صورتی که برخی از نقاط آن خارج از ناحیه‌ی مجاز قرار داشته باشد، وجود دارد. در این روش نیز شاخص‌های  $f_1'$  و  $f_1''$  را به شرح روابط ۸ و ۹ به دست آورده و برای انتخاب، ابتدا شاخص  $f_1'$  را محاسبه می‌کنیم. چنانچه مقدار شاخص  $f_1'$  مثبت باشد، پروفایل را رد می‌کنیم؛ اگر مقدار آن منفی باشد شاخص  $f_1''$  را محاسبه می‌کنیم. چنانچه مقدار این شاخص نیز منفی شود، پروفایل در ناحیه‌ی ایده‌آل (مقادیر کوچک‌تر از  $y^*$ ) قرار دارد و اگر مقدار آن مثبت شود، پروفایل در ناحیه‌ی بین  $y^*$  و  $y^*$  قرار می‌گیرد و قابل پذیرش خواهد بود. نمایی از مراحل اجرایی این روش در شکل ۲ نشان داده شده است. درمورد مشخصه‌های کیفی زمان محور STB نیز ملاحظه می‌شود که روش

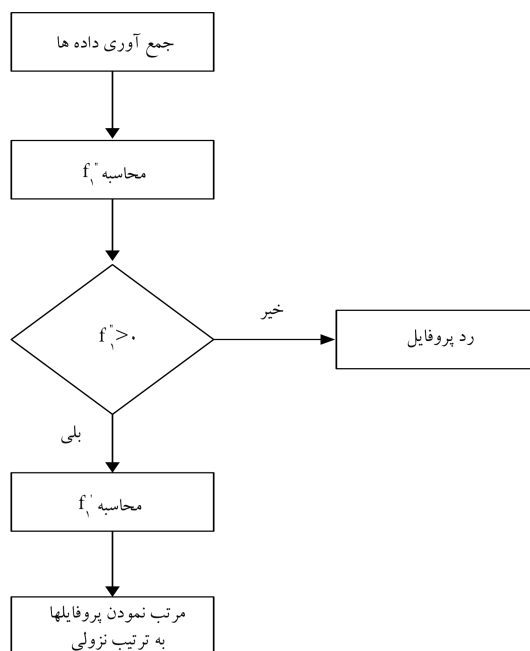
منفی شود پروفایل مردود تلقی می‌شود، و چنانچه مقدار آن مثبت شود شاخص  $f_1'$  محاسبه می‌شود. مثبت شدن مقدار شاخص  $f_1'$  به منزله‌ی آن است که پروفایل در محدوده‌ی ایده‌آل قرار دارد. در صورت منفی شدن مقدار شاخص  $f_1'$  نیز می‌توان پروفایل را میان دو مرز  $y^*$  و  $y^*$  در نظر گرفت. مراحل اجرای این روش در شکل ۱ نشان داده شده است.

نکته‌ی حائز اهمیت آن است که در این بررسی، به دلیل وجود رابطه‌ی تجمعی میان تفاضل‌های محاسبه شده بین پروفایل مورد بررسی و پروفایل مرجع، تفسیر دقیق وضعیت پروفایل‌ها امکان‌پذیر نیست؛ مثلاً ممکن است از دوازده نقطه‌ی مورد بررسی از یک پروفایل، تنها یک نقطه در محدوده‌ی ایده‌آل باشد و به دلیل مقادیر کوچک فواصل پایین‌تر از مرز بالا، کل پروفایل در ناحیه‌ی ایده‌آل تشخیص داده شود. این موضوع به‌خصوص درمورد مشخصه‌های کیفی مهم و حیاتی قابل پذیرش نیست و لذا روشی دیگر بر مبنای بررسی دقیق‌تر و نقطه به نقطه‌ی پروفایل‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

#### ۲.۱.۳. سیاست سخت‌گیرانه

چنان که اشاره شد، دقت عمل سیاست سهل‌گیرانه چندان مناسب نیست و امکان اشتباه تحلیل‌گر در برخی موارد وجود دارد. از طرف دیگر درمورد برخی مشخصه‌های کیفی حساس و مهم، بررسی تقریبی و همراه با خطا چندان مناسب نیست. لذا در این‌گونه موارد باید پروفایل‌ها را دقیق‌تر بررسی کرد. در روش سخت‌گیرانه، برای هر نقطه از پروفایل موقعیت قرارگیری نقطه را بررسی می‌کنیم و تابع مطلوبیت هر نقطه را بر اساس روش درینگر و سویچ<sup>[۱۲]</sup> و به کمک رابطه‌ی ۱۰ به دست می‌آوریم:

$$DF(y_t) = \begin{cases} 1, & y_t > y_t^* \\ \left[ \frac{y_t - y_{*t}}{y_t^* - y_{*t}} \right]^r, & y_{*t} \leq y_t \leq y_t^* \\ 0, & y < y_{*t} \end{cases} \quad (10)$$



شکل ۱. نمایی از مراحل اجرایی روش سهل‌گیرانه انتخاب پروفایل برای مشخصه‌های کیفی زمان محور LTB.

جدول ۱. مقادیر  $y_*$  و  $y^*$  برای ۱۲ نقطه‌ی مورد بررسی.

شماره نقطه	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
$y_*$	۵	۷	۱۰	۱۲	۱۵	۱۷	۲۰	۲۲	۲۵	۲۷	۳۰	۳۲
$y^*$	۱۰	۱۲	۱۵	۱۷	۲۰	۲۲	۲۵	۲۷	۳۰	۳۲	۳۵	۳۷

جدول ۲. مقادیر مشاهده شده برای ۱۲ نقطه‌ی مورد بررسی در ۷ پروفایل مورد مطالعه.

$P_7$	$P_6$	$P_5$	$P_4$	$P_3$	$P_2$	$P_1$
۴	۴	۶	۴	۱۱	۷	۴
۶	۶	۹	۶	۱۳	۱۰	۶
۹	۹	۱۲	۹	۱۵	۱۲	۹
۱۲	۱۲	۱۵	۱۱	۱۸	۱۶	۱۱
۲۰	۱۶	۱۸	۱۵	۲۱	۱۸	۱۴
۲۲	۲۰	۲۲	۱۷	۲۴	۲۱	۱۶
۲۶	۲۴	۲۵	۲۱	۲۶	۲۴	۱۹
۲۸	۲۶	۲۷	۲۳	۲۸	۲۶	۲۱
۳۱	۳۰	۳۱	۲۶	۳۰	۲۹	۲۴
۳۳	۳۲	۳۳	۲۸	۳۳	۳۱	۲۶
۳۶	۳۶	۳۶	۳۱	۳۶	۳۳	۲۹
۳۸	۳۸	۳۸	۳۴	۳۸	۳۵	۳۱

-- اگر  $f'' > 0$  شود، آنگاه دست کم در یک نقطه مقدار مشخصه‌ی کیفی بزرگ‌تر از  $y_*$  است.

-- اگر  $f' < 0$  شود، آنگاه دست کم در یک نقطه مقدار مشخصه‌ی کیفی کوچک‌تر از  $y^*$  است ولی از موقعیت قرارگیری آن نسبت به  $y_*$  نمی‌توان اطلاعی کسب کرد.

-- اگر  $f' > 0$  شود، آنگاه دست کم در یک نقطه مقدار مشخصه‌ی کیفی بزرگ‌تر از  $y^*$  است و مسلماً بزرگ‌تر از  $y_*$  نیز خواهد بود.

-- اگر  $f' > 0$  شود، آنگاه  $f'' > f' > 0$ .

-- اگر  $f'' < 0$  شود، آنگاه  $f'' < f' < 0$ .

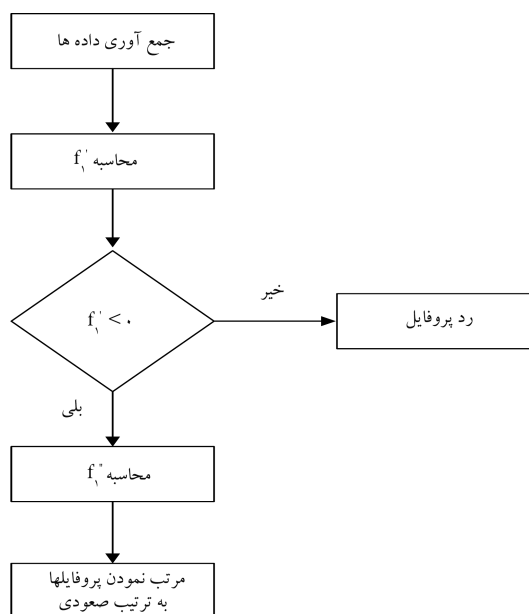
#### ۴. مثال‌های عددی

در این بخش، برای هر یک از دو نوع مشخصه‌ی کیفی LTB و STB مثال‌های عددی ارائه می‌شود که هر یک از آنها به دو روش سهل‌گیرانه و سخت‌گیرانه مورد بررسی قرار گرفته است.

##### ۱.۴. مثال برای مشخصه‌ی کیفی زمان‌محور LTB

فرض کنید که هفت پروفایل برای مقایسه با پروفایل مرجع و انتخاب بهترین آنها معرفی شده است. دوازده مقطع زمانی مشترک از هر پروفایل انتخاب شده و ارزیابی مقدار مشخصه‌ی کیفی در آنها صورت گرفته است. حدود فنی مشخصه‌ی کیفی پروفایل مرجع در جدول ۱ آمده است. مقادیر اندازه‌گیری شده برای مشخصه‌ی کیفی مورد مطالعه برای هفت پروفایل موجود نیز در جدول ۲ داده شده است.

نمودار پروفایل‌های اول تا سوم به همراه حدود پایین و بالا در شکل ۳، و نمودار پروفایل‌های چهارم تا هفتم به همراه حدود پایین و بالا در شکل ۴ نشان داده شده



شکل ۲. نمایی از مراحل اجرایی روش سهل‌گیرانه‌ی انتخاب پروفایل برای مشخصه‌های کیفی زمان‌محور STB.

سهل‌گیرانه اطلاعات دقیقی درخصوص نحوه‌ی رفتار پروفایل ارائه نمی‌کند و امکان اتخاذ تصمیمات نادرست وجود دارد.

##### ب) سیاست سخت‌گیرانه

در این روش برای هر یک از نقاط پروفایل‌های پیشنهادی، مقدار تابع مطلوبیت را براساس روش درینگر و سویج<sup>[۱۲]</sup> و به‌کمک رابطه‌ی ۱۲ محاسبه می‌کنیم.

$$DF(y_t) = \begin{cases} 1, & y_t < y_{*t} \\ \left[ \frac{y_t - y_{*t}}{y_t^* - y_{*t}} \right]^r, & y_{*t} \leq y_t \leq y_t^* \\ 0, & y_t > y_t^* \end{cases} \quad (12)$$

پارامترهای مورد استفاده در رابطه‌ی ۱۲ در رابطه‌ی ۱۰ نیز به کار گرفته شده است. پس از محاسبه‌ی تابع مطلوبیت برای هر یک از نقاط پروفایل‌های مورد مطالعه، مقدار تابع مطلوبیت هرکدام از پروفایل‌ها به‌کمک رابطه‌ی ۱۱ محاسبه می‌شود. در این حالت نیز امکان به‌کارگیری دو روش تصمیم‌گیری به‌صورت ترکیبی، نظیر LTB، وجود دارد.

##### ۳.۳. تفسیر مقادیر $f_1'$ و $f_1''$

چنان‌که اشاره شد، بررسی دقیق و کامل پروفایل‌ها توسط این شاخص‌ها ممکن نیست، اما می‌توان اطلاعات مفیدی درخصوص پروفایل‌های تحت مطالعه از این طریق به دست آورد. این اطلاعات عبارت‌اند از:

-- اگر  $f'' < 0$  شود، آنگاه دست کم در یک نقطه مقدار مشخصه‌ی کیفی کوچک‌تر از  $y_*$  است.

جدول ۳. مقادیر شاخص  $f''$  محاسبه شده برای هفت پروفایل.

شماره پروفایل	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷
$f''$	-۰٫۰۵۴	۰٫۱۸	۰٫۳۲	۰٫۰۱۴	۰٫۲۲۵	۰٫۱۴	۰٫۱۹۴

جدول ۴. مقادیر شاخص  $f'$  محاسبه شده برای هفت پروفایل.

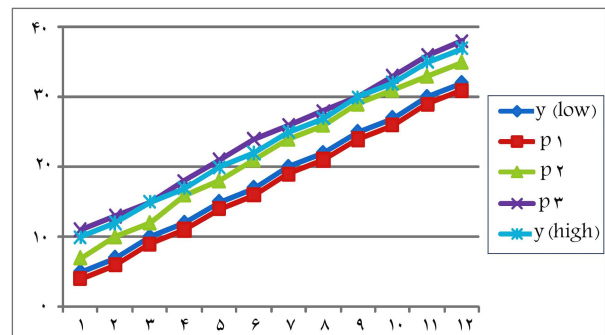
شماره پروفایل	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷
$f'$	-۰٫۰۴۳	-۰٫۰۷۱	۰٫۰۳۹	-۰٫۲۰۲	-۰٫۰۳۵	-۰٫۱۰۳	-۰٫۰۰۶

جدول ۵. اولویت بندی پروفایل های مورد مطالعه بر مبنای سیاست سهل گیرانه.

اولویت	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم
شماره پروفایل	۳	۵	۷	۲	۶	۴	۱

جدول ۶. مقادیر تابع مطلوبیت برای دوازده نقطه‌ی مورد بررسی در هفت پروفایل مورد مطالعه.

$P_7$	$P_6$	$P_5$	$P_4$	$P_3$	$P_2$	$P_1$
۰	۰	۰٫۲	۰	۱	۰٫۴	۰
۰	۰	۰٫۴	۰	۱	۰٫۶	۰
۰	۰	۰٫۴	۰	۱	۰٫۴	۰
۰	۰	۰٫۶	۰	۱	۰٫۸	۰
۱	۰٫۲	۰٫۶	۰	۱	۰٫۶	۰
۱	۰٫۶	۱	۰	۱	۰٫۸	۰
۱	۰٫۸	۱	۰٫۲	۱	۰٫۸	۰
۱	۰٫۸	۱	۰٫۲	۱	۰٫۸	۰
۱	۱	۱	۰٫۲	۱	۰٫۸	۰
۱	۱	۱	۰٫۲	۱	۰٫۸	۰
۱	۱	۱	۰٫۲	۱	۰٫۶	۰
۱	۱	۱	۰٫۲	۱	۰٫۶	۰
۰	۰	۰٫۶۸۹	۰	۱	۰٫۶۴۸	۰
کل						



شکل ۳. نمودار سه پروفایل اول و حدود پایین و بالا برای مشخصه‌ی کیفی LTB.

جدول ۷. اولویت بندی پروفایل های مورد مطالعه بر مبنای سیاست سخت گیرانه.

اولویت	اول	دوم	سوم
شماره پروفایل	۳	۵	۲

#### ب) سیاست سخت گیرانه

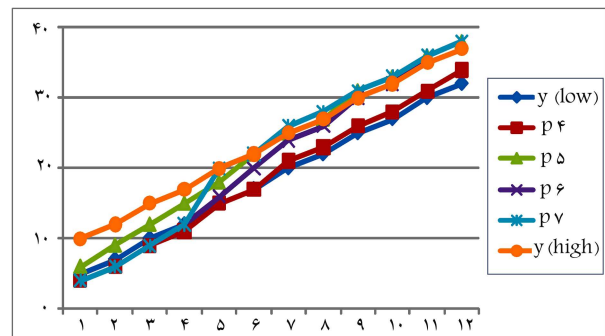
در این حالت برای هر یک از دوازده نقطه‌ی پروفایل های مورد بررسی، مقادیر تابع مطلوبیت بر اساس رابطه‌ی ۱۰، و شاخص مطلوبیت هر پروفایل با استفاده از رابطه‌ی ۱۱ محاسبه می‌شود (در این مثال ارزش های وزنی مساوی در نظر گرفته شده‌اند). مقادیر تابع مطلوبیت برای هر نقطه از پروفایل های مورد مطالعه و کل پروفایل ها برای مشخصه‌ی کیفی LTB در جدول ۶ داده شده است.

بر اساس مقادیر تابع مطلوبیت جدول ۶، اولویت انتخاب پروفایل ها برای پروفایل های با مقدار تابع مطلوبیت کل غیر صفر، مطابق جدول ۷ صورت می‌گیرد. چنان که ملاحظه شد، در روش سخت گیرانه، امکان مقایسه‌ی پروفایل های با مقدار تابع مطلوبیت صفر فراهم نیست.

ملاحظه می‌شود که نتایج دو روش سهل گیرانه و سخت گیرانه در اولویت انتخاب سوم با یکدیگر متفاوت است؛ چرا که در روش سهل گیرانه اولویت انتخاب سوم به پروفایل شماره ۷ تعلق گرفت حال آن که این اولویت در روش سخت گیرانه به پروفایل شماره ۲ اختصاص یافته است.

#### ۲.۴. مثال برای مشخصه‌ی کیفی زمان محور STB

فرض کنید که هفت پروفایل با دوازده نقطه‌ی مورد بررسی که برای مثال قبل مطرح شد،



شکل ۴. نمودار چهار پروفایل دوم و حدود پایین و بالا برای مشخصه‌ی کیفی LTB.

است. در تعیین این هفت پروفایل سعی شده تا انواع مختلف چیدمان نقاط میان مرزهای فنی مجاز تعیین شده مورد توجه قرار گیرد.

#### الف) سیاست سهل گیرانه

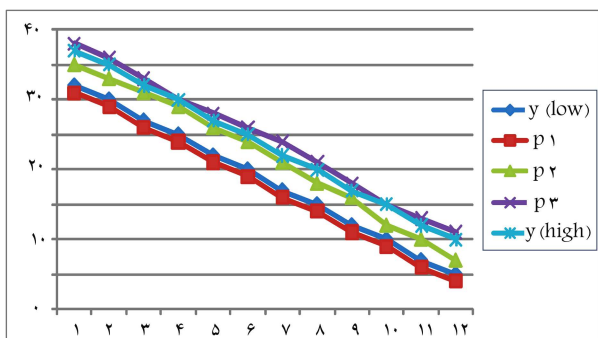
برای مشخصه‌های کیفی LTB، ابتدا شاخص  $f''$  را بر اساس رابطه‌ی ۹ محاسبه می‌کنیم. مقادیر به دست آمده برای هفت پروفایل موجود به شرح جدول ۳ است. با توجه به منفی بودن مقدار شاخص  $f''$  برای پروفایل اول، این پروفایل از ادامه‌ی بررسی حذف می‌شود و شاخص  $f'$  برای شش پروفایل دیگر مورد محاسبه قرار می‌گیرد. در این مثال به دلیل استفاده از شاخص  $f'$  در مثال عددی بعد، شاخص  $f'$  را برای تمامی پروفایل های موجود محاسبه می‌کنیم. مقادیر این شاخص در جدول ۴ داده شده است. طبق مقادیر به دست آمده از دو شاخص فوق برای مشخصه‌ی کیفی LTB مورد نظر، ترتیب انتخاب پروفایل ها بر مبنای سیاست سهل گیرانه مطابق جدول ۵ خواهد بود.

جدول ۸. مقادیر  $y_*$  و  $y^*$  برای دوازده نقطه‌ی مورد بررسی در پروفایل مشخصه‌ی کیفی STB.

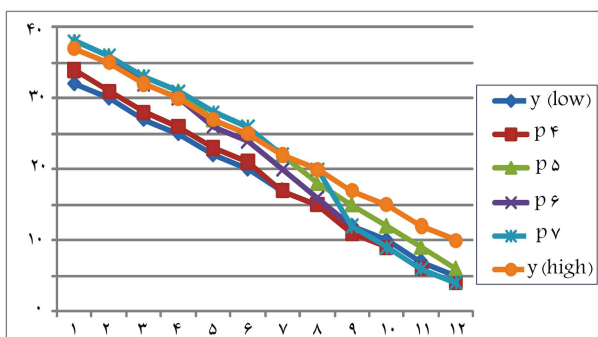
شماره نقطه	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰	۱۱	۱۲
$y_*$	۳۲	۳۰	۲۷	۲۵	۲۲	۲۰	۱۷	۱۵	۱۲	۱۰	۷	۵
$y^*$	۳۷	۳۵	۳۲	۳۰	۲۷	۲۵	۲۲	۲۰	۱۷	۱۵	۱۲	۱۰

جدول ۹. مقادیر مشاهده شده برای دوازده نقطه‌ی مورد بررسی در هفت پروفایل مورد مطالعه.

$P_7$	$P_6$	$P_5$	$P_4$	$P_3$	$P_2$	$P_1$
۳۸	۳۸	۳۸	۳۴	۳۸	۳۵	۳۱
۳۶	۳۶	۳۶	۳۱	۳۶	۳۳	۲۹
۳۳	۳۲	۳۳	۲۸	۳۳	۳۱	۲۶
۳۱	۳۰	۳۱	۲۶	۳۰	۲۹	۲۴
۲۸	۲۶	۲۷	۲۳	۲۸	۲۶	۲۱
۲۶	۲۴	۲۵	۲۱	۲۶	۲۴	۱۹
۲۲	۲۰	۲۲	۱۷	۲۴	۲۱	۱۶
۲۰	۱۶	۱۸	۱۵	۲۱	۱۸	۱۴
۱۲	۱۲	۱۵	۱۱	۱۸	۱۶	۱۱
۹	۹	۱۲	۹	۱۵	۱۲	۹
۶	۶	۹	۶	۱۳	۱۰	۶
۴	۴	۶	۴	۱۱	۷	۴



شکل ۵. نمودار سه پروفایل اول و حدود پایین و بالا برای مشخصه‌ی کیفی STB.



شکل ۶. نمودار چهار پروفایل دوم و حدود پایین و بالا برای مشخصه‌ی کیفی STB.

جدول ۱۰. اولویت بندی پروفایل‌های مورد مطالعه بر مبنای سیاست سهل‌گیرانه.

اولویت	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم
شماره پروفایل	۱	۴	۶	۲	۷	۵	۳

جدول ۱۱. مقادیر تابع مطلوبیت برای دوازده نقطه‌ی مورد بررسی در هفت پروفایل مورد مطالعه.

$P_7$	$P_6$	$P_5$	$P_4$	$P_3$	$P_2$	$P_1$
۰	۰	۰	۰٫۶	۰	۰٫۴	۱
۰	۰	۰	۰٫۸	۰	۰٫۴	۱
۰	۰	۰	۰٫۸	۰	۰٫۲	۱
۰	۰	۰	۰٫۸	۰	۰٫۲	۱
۰	۰٫۲	۰	۰٫۸	۰	۰٫۲	۱
۰	۰٫۲	۰	۰٫۸	۰	۰٫۲	۱
۰	۰٫۴	۰	۱	۰	۰٫۲	۱
۰	۰٫۸	۰٫۴	۱	۰	۰٫۴	۱
۱	۱	۰٫۴	۱	۰	۰٫۲	۱
۱	۱	۰٫۶	۱	۰	۰٫۶	۱
۱	۱	۰٫۶	۱	۰	۰٫۴	۱
۱	۱	۰٫۸	۱	۰	۰٫۶	۱
۰	۰	۰	۰٫۸۷۳	۰	۰٫۳۰۳	۱

در اینجا و این بار از جهت مقابل و به‌عنوان یک مشخصه‌ی کیفی زمان‌محور STB مطرح می‌شود. مقادیر مرزی و مقادیر مشاهدات به ترتیب در جداول ۸ و ۹ داده شده است. نمودار مربوط به این پروفایل‌ها نیز در شکل‌های ۵ و ۶ نشان داده شده است.

#### الف) سیاست سهل‌گیرانه

مقادیر  $f'$  و  $f''$  به ترتیب در جداول ۳ و ۴ نشان داده شده است. در این حالت، ابتدا به بررسی شاخص  $f'$  پرداخته و پروفایل‌هایی را که مقدار این شاخص برای آنها بزرگ‌تر از صفر باشند از ادامه بررسی و مقایسه حذف می‌کنیم. در این مثال، پروفایل سوم دارای شاخص  $f'$  مثبت است. در مقایسه‌ی سایر پروفایل‌ها، انتخاب پروفایل برتر بر مبنای منفی‌ترین مقدار برای شاخص  $f''$  صورت می‌پذیرد. با توجه به مقادیر شاخص  $f''$  از جدول ۳، اولویت بندی پروفایل‌ها مطابق جدول ۱۰ خواهد بود.

ملاحظه می‌شود که مطابق انتظار، ترتیب اولویت بندی پروفایل‌ها نسبت به حالت LTB وارونه شده است.

#### ب) سیاست سخت‌گیرانه

در این حالت برای تمام نقاط پروفایل‌های مورد بررسی، مقادیر تابع مطلوبیت بر اساس رابطه‌ی ۱۲ محاسبه می‌شود. شاخص مطلوبیت کلی هر پروفایل نیز با استفاده از رابطه‌ی ۱۱ محاسبه می‌شود (ارزش‌های وزنی در این بخش نیز مساوی در نظر گرفته شده‌اند). مقادیر تابع مطلوبیت برای هر نقطه از پروفایل‌های مورد مطالعه و کل پروفایل‌ها برای مشخصه‌ی کیفی STB در جدول ۱۱ داده شده است.

## ۵. نتیجه‌گیری

بررسی پروفایل مشخصه‌های کیفی زمان‌محور از نوع LTB و STB تاکنون در ادبیات موضوع مورد توجه قرار نگرفته است. تحقیق حاضر با ارائه روش‌هایی کاربردی، راهکاری برای مطالعه‌ی پروفایل‌های موجود و انتخاب پروفایل برتر، براساس دو دیدگاه مورد بررسی ارائه داد. نتایج حاصل از مثال‌های عددی ارائه شده نشان‌گر قدرت انتخاب کاربر براساس نوع سیاست انتخاب پروفایل برتر است. انجام پایش و گزینش پروفایل برتر برای مشخصه‌های کیفی زمان‌محور که نمایش وضعیت آنها مستلزم بیش از یک پروفایل است، را می‌توان به‌عنوان موضوعی برای انجام تحقیقات آتی پیشنهاد داد.

جدول ۱۲. اولویت‌بندی پروفایل‌های مورد مطالعه بر مبنای سیاست سخت‌گیرانه.

اولویت	اول	دوم	سوم
شماره پروفایل	۱	۴	۲

براساس مقادیر تابع مطلوبیت جدول ۹، اولویت انتخاب پروفایل‌ها برای پروفایل‌های با تابع مطلوبیت کل غیر صفر، مطابق جدول ۱۲ است. ملاحظه می‌شود که در این حالت نیز میان نتایج حاصل از دو روش پیشنهادی، تفاوت وجود دارد و اولویت سوم را به پروفایل‌های مختلفی تخصیص داده‌اند.

## پانویس‌ها

1. normal the best (NTB)
2. larger the better (LTB)
3. smaller the better (STB)
4. modified  $f_1$

## منابع (References)

1. Moore, J. and Flanner, H. "Mathematical comparison of curves with an emphasis on in-vitro dissolution profiles", *Pharm. Tech.*, **20**(6), pp. 67-74 (1996).
2. Gohel, M., Sarvaiya, K., Mehta, N., Soni, C., Vyas, V. and Dave, R. "Assessment of similarity factor using different weighting approaches", *Dissolution Technologies*, **12**(4), pp. 22-27 (2005).
3. Shah, P., Tsong, Y., Sathe, P. and Lin, J. "In-vitro dissolution profile comparison statistics and analysis of the similarity factor  $f_2$ ", *Pharm. Res.*, **15**(6), pp. 889-895 (1998).
4. Gohel, M. and Panchal, M. "Refinement of lower acceptable value of the similarity factor  $f_2$  in comparison of dissolution profiles", *Dissolution Technologies*, **9**(1), pp. 18-22 (2002).
5. Costa, P. "An alternative method to evaluation of similarity factor in dissolution testing", *Int. J. Pharm.*, **220**, pp. 78-83 (2001).
6. Polly, J., Rekhi, G. and Shah, V. "Methods to compare dissolution profiles", *Drug Information Journal*, **30**, pp. 1113-1120 (1996).
7. Freitag, G. "Guidelines on dissolution profile comparison", *Drug Information Journal*, **35**, pp. 865-874 (2001).
8. Gohel, M., Parikh, R., Stavan, A. and Jena, D. "Fabrication of modified release tablet formulation of metoprolol succinate using hydroxypropyl methylcellulose and xanthan gum", *AAPS Pharm Sci Tech*, **10**, pp. 62-68 (2009).
9. Ju, H. and Liaw, S. "On the assessment of similarity of drug dissolution profiles-a simulation study", *Drug Information Journal*, **31**, pp. 1273-1289 (1997).
10. Ma, M., Lin, R. and Liu, J. "Statistical evaluations of dissolution similarity", *Statistica Sinica*, **9**, pp. 1011-1027 (1999).
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. and Suich, R. "Simultaneous optimization of several response variables", *Journal of Quality Technology*, **12**(4), pp. 214-219 (1980).