

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОДА АНАЛИЗА ИЕРАРХИЙ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО СОСТАВА ОРОДИСПЕРСНЫХ ТАБЛЕТОК

Ковалевская Е.Г.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России
Пятигорск, Россия (357500, г. Пятигорск, пр. Кирова, 33), E-mail: nplfarmak-50@yandex.ru*

Исследована возможность применения метода анализа иерархий (МАИ) для выбора оптимального состава ородисперсных таблеток, содержащих дигидрохверцетин и кислоту аскорбиновую. Для этого определены технологические, физико-химические и органолептические характеристики гранулятов и таблеток модельных составов. При выборе альтернативных составов построены матрицы парных суждений, определены индексы согласованности (ИС) и отношение согласованности (ОС) в каждой матрице. Для определения относительной ценности каждого состава найдены векторы приоритетов и рассчитан вес каждой альтернативы. В полученном векторе приоритетов максимальный вес соответствовал альтернативе А7 и составлял 0,213. Следовательно, именно эта пропись обеспечивает оптимальные технологические показатели и может быть принята за основу состава разрабатываемых таблеток. Полученные результаты демонстрируют пригодность данного метода для выбора оптимального состава таблеток при разработке технологии их производства.

Ключевые слова: таблетки ородисперсные, метод анализа иерархий (МАИ), дигидрохверцетин.

USING OF ANALYTIC HIERARCHY PROCESS FOR DETERMINING THE OPTIMAL COMPOSITION OF ORODISPERSIBLE TABLETS

Kovalevskaya E.G.

Pyatigorsk State Medical and Pharmaceutical Institute, a subsidiary of SEI HPE " Volgograd State Medical University", Pyatigorsk, Russia (357500 , Pyatigorsk, Kirova, 33), E -mail:nplfarmak-50@yandex.ru

The mathematical method of analytic hierarchy process (AHP) was studied . The possibility of that was used the selecting of the optimal composition orodispersibletablets, which containing Dihydroquercetin and ascorbic acid. For results this was proposed the technological, physicochemical and organoleptical characteristics of the granulates and tablets of the model structure. For choosing alternative structure the matrix of paired statements were built., indexes approvals (IA) and relation to the consistency (RC) of each matrix was identified.For identifying the relative value of each structure vector priorities was found and calculated the value of each alternatives. In the resulting vector of priorities the max value was adequate alternative A7 and amounted to 0,213. Consequently, this results conclude the optimal technological performance and can be used for structure of developed tablets. Obtained results are demonstrated suitability of that's method for optimal structure of the tablets , developing of technology of that's production.

Keywords: orodispersibletablets, the method of analytic hierarchy process (AHP), dihydroquercetin.

Введение. Метод анализа иерархий (МАИ) является замкнутой логической конструкцией, которая обеспечивает решение многокритериальных задач, включающих как качественные, так и количественные факторы, причем количественные факторы могут иметь разную размерность [3]. Данный метод является универсальным, что позволяет его применять для решения различных задач в отрасли как гуманитарных, так и практических наук. В нашем случае МАИ применен для выбора из 8 предложенных модельных прописей наилучшего состава при разработке технологии производства ородисперсных таблеток.

Целью работы явилось определение оптимального состава ородисперсных таблеток методом анализа иерархий с использованием в качестве критериев показателей качества таблеток.

Материалы и методы. В качестве основного математического метода выбран МАИ, влажную грануляцию компонентов проводили на универсальном грануляторе типа FGS фирмы Egweka. Технологические показатели гранулятов: насыпной объем, сыпучесть, прессуемость устанавливали по методикам, приведенным в литературе [1,2]. Таблетки получены на таблеточной машине РТМ-12 (пресс-инструмент двояковыпуклой формы диаметром 10 мм с насечкой по диаметру). Модельные таблетки оценивались на соответствие требованиям статьи Государственной фармакопеи XI издания «Таблетки» и Европейской фармакопеи, изд. 5 [2,6].

Результаты и их обсуждение. МАИ представляет собой систематическую процедуру для иерархического представления элементов, которые определяют суть задачи принятия решений, и состоит из следующих этапов [3].

Первый этап предусматривает представление проблемы в виде иерархии или сети.

В нашем случае альтернативами будут являться созданные экспериментальным путем различные прописи таблеток «Витадиквер, в которых для обеспечения оптимальных физико-химических органолептических и технологических свойств варьировали количеством и видом вспомогательных компонентов (наполнители, дезинтегранты, корригенты вкуса, связывающие и скользящие вещества).

Для выбора количественного и качественного состава вспомогательных веществ (связывающих, скользящих, дезинтегрантов, корригентов) нами составлено 8 модельных прописей гранулятов [5]. Таким образом, мы имеем 8 альтернатив. Для оценки полученных прописей грануляты подверглись оценке по наиболее важным физико-химическим и технологическим показателям по методикам, описанным в литературе [1,2]. Кроме того, из них на лабораторном прессе при давлении 120 МПа получали модельные таблетки диаметром 10 мм, которые также оценивались на соответствие требованиям статьи Государственной фармакопеи XI издания «Таблетки» [2]. Помимо физико-химических и технологических показателей устанавливались и органолептические показатели модельных таблеток. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты определения физико-химических, технологических и органолептических показателей модельных прописей таблеток «Витадиквер»

№ п/п	Наименование показателя	№ модельной прописи таблеток							
		1	2	3	4	5	6	7	8
1	Сыпучесть (г/с)	6,6± 0,31	6,1± 0,40	6,8± 0,43	7,3± 0,50	7,8± 0,52	8,0± 0,57	9,2± 0,36	8,8± 0,56
2	Угол естественного откоса (°)	34	38	33	36	37	35	32	33

3	Насыпная масса (г/см ³)	0,68± 0,018	0,65± 0,016	0,62± 0,017	0,60± 0,020	0,69± 0,022	0,66± 0,019	0,64± 0,015	0,62± 0,016
4	Прочность на раздавливание(Н)	66,5± 0,48	68,4± 0,32	74,5± 0,35	81,3± 0,38	47,2 ±0,38	47,8 ±0,41	49,4 ±0,36	49,0± 0,39
5	Давление выталкивания матрицы (МПа)	9,4± 0,21	8,6± 0,17	7,4± 0,16	7,8± 0,18	8,1± 0,19	7,2± 0,16	5,6± 0,14	6,3± 0,17
6	Распадаемость (мин.)	378± 2,39	348± 6,03	372± 1,41	390± 4,72	58± 3,53	66± 2,27	74± 2,96	108± 3,32
7	Прочность на истирание (%)	96,3± 0,32	98,2± 0,27	98,5± 0,30	99,2± 0,32	97,2± 0,35	97,8± 0,31	99,0± 0,33	99,4± 0,15
8	Органолептические показатели (средневзвешенная оценка)	4,76	5,1	4,7	3,6	4,98	6,22	8,3	8,7

Данные таблицы 2 представляют собой критерии, по которым оцениваются альтернативы, т.е. различные модельные прописи. Имея перечень альтернатив и список критериев, по которым оцениваются таблетки, составим иерархию. Полученная иерархия изображена на рисунке 1.



Рисунок 1. Иерархия для определения оптимального состава таблеток

Составив иерархию, нами проведена декомпозиция сложной задачи по определению оптимального состава таблетки. Нами учтены все критерии, влияющие на качество таблеток, приведены альтернативы прописей данной таблетки.

Второй этап заключается в установлении приоритетов критериев и оценке каждой из альтернатив по критериям, с определением наиболее важной из них. В методе анализа иерархий элементы сравниваются попарно по отношению к их влиянию на общую для них характеристику. Парные сравнения приводят к записи характеристик сравнений в виде квадратной таблицы чисел, которая называется матрицей. Для проведения субъективных парных сравнений в методе анализа иерархий разработана шкала. В данной шкале выставляются оценки 1/9,...,1/2, 1,..., 9 в зависимости от значимости сравниваемых

элементов. Где 1-одинаковая значимость, целые – сравниваемый элемент важнее сравниваемого, дроби – обратные значения важности [4].

При проведении попарных сравнений задаются следующие вопросы. Так, при сравнении элементов A_i и A_j – какой из них важнее или имеет большее воздействие на цель? При сравнении критериев обычно – какой из критериев более важен? При сравнении альтернатив по отношению к критерию – какая из альтернатив более желательна?

Составим матрицу парных суждений для 2 уровня полученной иерархии. Для ее заполнения отвечаем на вопрос: какое из свойств наиболее важно для ородисперсной таблетки? Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Матрица парных суждений для 2 уровня полученной иерархии

Цель	K1	K2	K3	K4	K5
K1	1	9	7	3	5
K2	1/9	1	1/3	1/7	1/5
K3	1/7	3	1	1/5	1/3
K4	1/3	7	5	1	3
K5	1/5	5	3	1/3	1

Подобные матрицы заполняются также на уровне альтернатив для каждого из критериев, соответственно в нашем случае их будет пять. Не будем приводить все матрицы, так как они довольно громоздки.

После построения иерархии и определения величин парных субъективных суждений следует этап, на котором иерархическая декомпозиция и относительные суждения объединяются для получения осмысленного решения многокритериальной задачи принятия решений. Из групп парных сравнений формируется набор локальных критериев, которые выражают относительное влияние элементов на элемент, расположенный на уровне выше.

Для определения относительной ценности каждого элемента необходимо найти геометрическое среднее и с этой целью перемножить все n элементов каждой строки и из полученного результата извлечь корни n -й степени. Полученные числа необходимо нормализовать.

$$\omega_i = \sqrt[n]{a_{i1} \cdot a_{i2} \cdot \dots \cdot a_{in}} .$$

Проводим нормализацию полученных чисел. Для этого определяем нормирующий множитель γ

$$\gamma = \omega_1 + \omega_2 + \omega_3 + \dots + \omega_n$$

И каждое из чисел ω_i делим на γ : $q_{2i} = \omega_i/\gamma$, ($i = 1, 2, 3, \dots, n$).

В результате получаем вектор приоритетов: $q_2 = (q_{21}, q_{22}, q_{23}, \dots, q_{2n})$,

где индекс 2 означает, что вектор приоритетов относится ко второму уровню иерархии. Подобную процедуру проделываем для всех матриц парных сравнений.

С целью определения, согласована ли матрица парных сравнений, необходимо определить индекс согласованности и отношение согласованности. Индекс согласованности

(ИС) в каждой матрице и для всей иерархии может быть выражен следующим способом:

Определяется сумма каждого j -го столбца матрицы суждений

$$s_j = a_{1j} + a_{2j} + a_{3j} + \dots + a_{nj}, \quad j=1,2,3, \dots, n$$

Затем полученный результат умножается на j -ю компоненту нормализованного вектора приоритетов q_2 , т.е. сумму суждений первого столбца на первую компоненту, сумму суждений второго столбца – на вторую и т.д.

$$p_j = s_j \cdot q_{2j}, \quad j=1,2,3, \dots, n.$$

Сумма чисел p_j отражает пропорциональность предпочтений, чем ближе эта величина к n (числу объектов и видов действия в матрице парных сравнений), тем более согласованы суждения $\lambda_{\max} = p_1 + p_2 + p_3 + \dots + p_n$

Отклонение от согласованности выражается индексом согласованности:

$$ИС = \frac{\lambda_{\max} - n}{n - 1}.$$

Отношение согласованности (ОС). Для определения того, насколько точно индекс согласованности (ИС) отражает согласованность суждений, его необходимо сравнить со случайным индексом (СИ) согласованности, который соответствует матрице со случайными суждениями, выбранными из шкалы: 1/9, 1/8, 1/7, 1/6, 1/5, 1/4, 1/3, 1/2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, при условии равной вероятности выбора любого из приведённых чисел.

СИ для матрицы 5 порядка составляет 1,12, а для 8 порядка 1,41. Отношение индекса согласованности (ИС) к среднему значению случайного индекса согласованности (СИ) называется отношением согласованности ОС: $ОС = \frac{ИС}{СИ}$.

Значение ОС меньше или равное 0,10 считается приемлемым. Проведем синтез приоритетов для матрицы парных сравнений критериев и вычислим отношение согласованности для нее (таблица 3).

Таблица 3. Синтез приоритетов для матрицы парных сравнений критериев и отношение согласованности для нее

Цель	K1	K2	K3	K4	K5	Геом. среднее	q_2 (вектор приоритетов)	λ_{\max}
K1	1	9	7	3	5	$\sqrt[5]{1 \times 9 \times 7 \times 3 \times 5}$ $= \sqrt[5]{945} = 3,936$	$3,936/7,717=$ 0,51	5,243
K2	1/9	1	1/3	1/7	1/5	$\sqrt[5]{\frac{1}{945}} = 0,254$	0,033	ИС
K3	1/7	3	1	1/5	1/3	$\sqrt[5]{\frac{3}{105}} = 0,491$	0,064	0,061
K4	1/3	7	5	1	3	$\sqrt[5]{35} = 2,036$	0,264	ОС
K5	1/5	5	3	1/3	1	$\sqrt[5]{1} = 1$	0,130	0,054
Сумма	1,787	25	16,333	4,676	9,533	7,717		

по столбцу								
------------	--	--	--	--	--	--	--	--

$$\lambda_{max} = \sum_{j=1}^n s_j q_{2j} = 1,787 * 0,51 + 25 * 0,033 + 16,333 * 0,064 + 9,533 * 0,130 = 5,243$$

где n=5

$$ИС = \frac{\lambda_{max} - n}{n - 1} = \frac{5,243 - 5}{5 - 1} = \frac{0,243}{4} = 0,061 \quad ОС = \frac{ИС}{СИ} = \frac{0,061}{1,12} = 0,054$$

0,054 < 0,1, следовательно, полученная матрица согласована.

Проанализируем полученные результаты. Из результатов видно, что наибольший вес получен для критерия «распадаемость» (0,51). Действительно, поскольку речь идет об ородисперсных таблетках, вспомогательные компоненты, включенные в состав прописи, должны обеспечивать скорейшую распадаемость таблетки в ротовой полости и дальнейшее всасывание действующего вещества. Немаловажным фактором являются органолептические свойства, потому как после растворения таблетка взаимодействует со вкусовыми рецепторами в полости рта, в векторе приоритетов данный критерий занимает 2 место с весом 0,264. Третье место занимает критерий «Прочность» с весом 0,13. Прочность таблеток непосредственным образом влияет на их качество, обеспечивая их сохранность в течение длительного срока. Недостаточная прочность приводит к разрушению таблеток на стадии фасовки, к появлению трещин в процессе хранения. Однако завышенная прочность снижает распадаемость ородисперсных таблеток. Давление выталкивания влияет на внешний вид таблеток, чрезмерное давление может привести к неоднородности поверхности, наличию сколов. Для данного критерия получен вес 0,064. Одно из основных требований к качеству таблеток – постоянство средней массы – зависит от сыпучести таблетлируемого материала. Сыпучесть гранулята позволяет достичь постоянства массы при заполнении матрицы в процессе таблетирования, что обеспечивает соответствие готовых таблеток требованиям ГФ. Вес данного критерия 0,033. Для остальных матриц парных сравнений не будем приводить подробные вычисления, приведем лишь сводную матрицу, где указаны вектора приоритетов для уровня альтернатив и отношения согласованности, причем данная матрица будет приведена на следующем этапе метода анализа иерархии.

Следующим этапом является *синтез альтернатив*. Векторы приоритетов и отношения согласованности определяются для всех матриц суждений, начиная со второго уровня. Для определения приоритетов альтернатив необходимо локальные приоритеты умножить на приоритет соответствующего критерия на высшем уровне и найти суммы по каждому элементу в соответствии с критериями, на которые воздействует этот элемент. Обозначим через: q_{zk} – вектор приоритетов k-й матрицы, расположенной на третьем уровне;

q_{3ki} – i -й элемент вектор приоритетов k -й матрицы суждений, расположенной на третьем уровне; q_{2k} – k -й элемент вектор приоритетов матрицы суждений, расположенной на втором уровне; q_j – приоритет j -го элемента третьего уровня. Тогда приоритет j -го элемента третьего уровня определяется как: $q_1 = q_{311} \cdot q_{21} + q_{321} \cdot q_{22} + q_{331} \cdot q_{23} + \dots + q_{3n1} \cdot q_{2n}$

$$q_2 = q_{312} \cdot q_{21} + q_{322} \cdot q_{22} + q_{332} \cdot q_{23} + \dots + q_{3n2} \cdot q_{2n}$$

$$q_3 = q_{313} \cdot q_{21} + q_{323} \cdot q_{22} + q_{333} \cdot q_{23} + \dots + q_{3n3} \cdot q_{2n}$$

$$\dots$$

$$q_n = q_{31n} \cdot q_{21} + q_{32n} \cdot q_{22} + q_{33n} \cdot q_{23} + \dots + q_{3nn} \cdot q_{2n}$$

Полученную матрицу приоритетов для уровня альтернатив, о которой говорилось выше, умножим на вектор глобальных приоритетов, в результате получим вектор приоритетов для альтернатив по отношению к цели. Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. Расчет вектора приоритетов для альтернатив

q_{31} OC=0,073	q_{32} OC=0,033	q_{33} OC=0,097	q_{34} OC=0,094	q_{35} OC=0,094	q_2	Приоритеты альтернатив
0,022	0,029	0,023	0,041	0,272		
0,027	0,020	0,046	0,073	0,389	0,033	0,087
0,032	0,041	0,081	0,034	0,021	0,064	0,034
0,019	0,059	0,056	0,018	0,017	0,264	0,022
0,339	0,116	0,048	0,062	0,051	0,130	0,203
0,225	0,176	0,161	0,137	0,059		0,174
0,189	0,319	0,363	0,262	0,105		0,213
0,147	0,240	0,223	0,372	0,085		0,206

Из таблицы 4 следует, что в полученном векторе приоритетов максимальный вес соответствует альтернативе А7 и составляет 0,213. Следовательно, именно эта пропись обеспечивает оптимальные технологические показатели и может быть принята за основу общего состава ородисперсных таблеток. Полученные результаты приведены на рисунке 2.

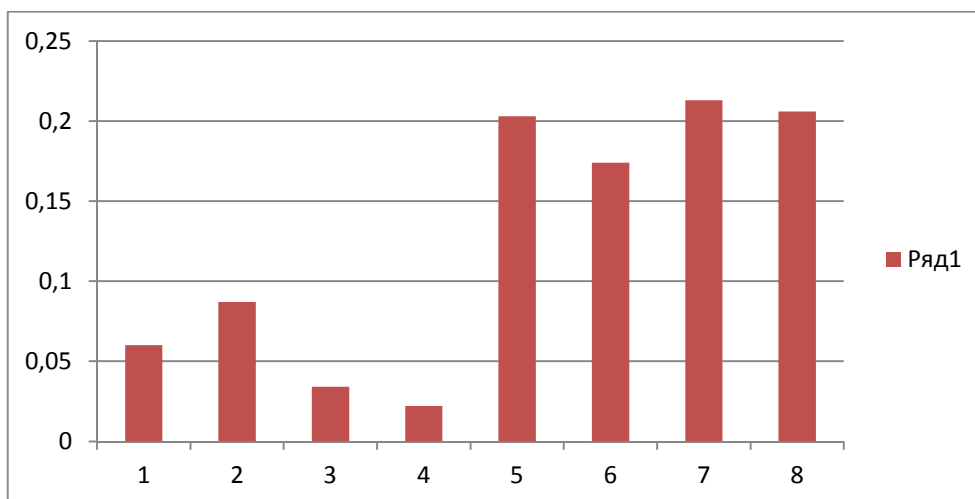


Рисунок 2. Данные расчета веса альтернативы каждого состава таблеток

Выводы

1. В полученном векторе приоритетов максимальный вес соответствует альтернативе А7 и составляет 0,213, что позволяет принять ее за основу общего состава ородисперсных таблеток.
2. В результате проведенных физико-химических, технологических и органолептических исследований определен окончательный состав ородисперсных таблеток, рекомендованный нами для дальнейших исследований.
3. Проведенные исследования подтвердили возможность применения МАИ для определения оптимального состава ородисперсных таблеток.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 12-е изд. – Ч. 2. – М.: Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2010.
2. Государственная фармакопея СССР XI изд. – Вып. 1: Общие методы анализа. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Добров В.В. Элементы теории оптимизации принятия решений. – Новогорск: АГЗ МЧС России, 2008. – 108 с.
4. Саати Т. Принятие решений. Метод анализа иерархий. – М.: Радио и связь, 1993. – 320 с.
5. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса / И.В. Воскобойникова [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2005. – Т.1, № 1. – С. 22-27.
6. European Pharmacopoeia 5.0. Council of Europe. – Strasbourg, 2005. – ст. 0478, 626 p.

Рецензенты:

Репс В.Ф., д.б.н., профессор, зав. отделом изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ «Пятигорский государственный НИИ курортологии» ФМБА России, г. Пятигорск.

Молчанов Г. И., д.фарм.н., профессор кафедры мировой экономики и управления торговли Пятигорского филиала ГБОУ ВПО «Российский государственный торгово-экономический университет», г. Пятигорск.