

Aprimoramento de um modelo evolutivo multiobjetivo aplicado ao problema de sequenciamento de bateladas na manufatura de produtos farmacêuticos

Débora Toshie Kohara¹, Gina Maira Barbosa de Oliveira¹, Luiz Gustavo Almeida Martins¹

¹Departamento de Ciências da Computação – Universidade Federal de Uberlândia (UFU)
Caixa Postal 38400-902 – Uberlândia – MG – Brasil

kohara.debora@ufu.br, gina@ufu.br, lgamartins@ufu.br

Abstract. *The optimization of batch sequencing in real pharmaceutical manufacturing problems is challenging due to conflicting multiple objectives, constraints, and uncertain demand. One of the challenges is the low convergence of feasible solutions, which can be addressed by using Multi-Objective Genetic Algorithms. We propose improvements to the genetic operators of mutation and crossover, as well as a new population initialization strategy, aiming to enhance the quality of solutions in terms of Hipervolume (Hv), Inverted Generational Distance plus (IGD+), Error Rate (E), Coverage between two sets of non-dominated solutions (CV), and Number of Valid Solutions (NSV). The results demonstrate that the proposed enhancements reduce the medians of IGD+ by 76.6% and E by 12.1%, while increasing NSV by 25.0%.*

Resumo. *A otimização do Sequenciamento de Bateladas (SB) em problemas reais de manufatura farmacêutica é desafiadora devido aos múltiplos objetivos conflitantes, restrições e demanda incerta. Um dos desafios é a baixa convergência de soluções viáveis. Algoritmos Genéticos Multiobjetivos (AGMO) podem ser utilizados para lidar com esse desafio. Propomos aprimoramentos nos operadores genéticos de mutação e cruzamento, bem como uma nova estratégia de inicialização da população, visando aprimorar a qualidade das soluções em relação a métricas como Hipervolume (Hv), Distância Geracional Invertida mais (IGD+), Taxa de Erro (E), Cobertura entre dois conjuntos de soluções não-dominadas (CS) e Número de Soluções válidas (NSV). Os resultados demonstram que as melhorias propostas reduzem a mediana do IGD+ em 76,6% e o E em 12,1%, enquanto aumentam o NSV em 25,0%.*

1. Introdução

A otimização do Sequenciamento de Bateladas (SB), considerando incertezas inerentes ao problema como demanda e capacidade disponível, tem sido objeto de pesquisa acadêmica e industrial desde o início da década de 1990 [Cott and Macchietto 1989, Honkomp et al. 1999, Honkomp et al. 2000]. Alguns desses trabalhos utilizaram Simulações de Monte Carlo (SMC) para melhorar a qualidade das soluções nessa área. Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente em adaptar técnicas desenvolvidas para Problemas de Otimização Multiobjetivo com Restrições (POMR) para o escalonamento de processos, como evidenciado por vários artigos [Zhou et al. 2018, Li et al. 2019, Jankauskas and Farid 2019, Fu et al. 2021,

Bezdan et al. 2022, Zhang et al. 2022]. Esses artigos exploraram diferentes métodos, principalmente algoritmos genéticos multiobjetivo (AGMOs), AGMOs híbridos com programação linear inteira mista, algoritmos de otimização por moscas-das-frutas, algoritmos de colônia de formigas e enxame de partículas. Devido à complexidade de problemas sujeitos a restrições, a maioria dos estudos depende de heurísticas personalizadas ou operadores específicos do problema para melhorar a busca por soluções viáveis, aprimorando tanto a qualidade das soluções quanto a convergência.

A maioria das abordagens citadas não foi aplicada ao sequenciamento de bateladas na indústria química no domínio de manufatura farmacêutica, que é caracterizado por objetivos conflitantes, restrições e demandas incertas. Entretanto, a incapacidade de estabelecer um sistema resiliente de planejamento de produção pode levar a perdas significativas, como exemplificado pelo caso da produção do medicamento Enbrel, que resultou em mais de 200 milhões de dólares em receita perdida [Jankauskas and Farid 2019]. Em particular, AGMOs são adequados para lidar com Problemas de Otimização Multiobjetivo (POM). Eles processam conjuntos de soluções em paralelo, facilitando a exploração de similaridades por meio de recombinação. Além disso, são flexíveis para vários domínios de problemas, diferindo principalmente na abordagem de atribuição de aptidão [Zitzler and Thiele 1999]. Jankauskas e outros desenvolveram um AGMO aplicado a um problema biobjetivo de SB com restrição e incerteza de demanda na manufatura farmacêutica. No entanto, os próprios autores evidenciaram altas taxas de erro e baixa convergência [Jankauskas and Farid 2019].

Neste trabalho, avaliamos uma nova estratégia de inicialização de população, que permite que o algoritmo parta de um conjunto de indivíduos com maior diversidade. Além disso, propomos uma melhoria no operador de mutação empregado no modelo de referência [Jankauskas and Farid 2019] para aumentar sua eficiência, além de alterar o operador de cruzamento, após avaliarmos e adaptarmos algumas opções disponíveis na literatura de AGs. O objetivo é aprimorar a qualidade das soluções não-dominadas obtidas, com base em métricas paramétricas e não paramétricas usualmente empregadas em POM: hipervolume (Hv), Distância Geracional Invertida Plus (IGD+), Taxa de Erro (E) e Cobertura entre Dois Conjuntos (CS). Além disso, analisamos o Número de Soluções Válidas (NSV) encontradas, uma vez que o algoritmo permite a sobrevivência de indivíduos não-dominados que não atendem à restrição na população final.

2. Problemas de Otimização Multiobjetivo

Problemas reais tipicamente são caracterizados por n múltiplos objetivos potencialmente conflitantes entre si. Um problema mono-objetivo, pode ser manipulado por um algoritmo de otimização através de um único objetivo escalar. Alternativamente, em um POM o objetivo torna-se minimizar ou maximizar simultaneamente os n objetivos de um vetor de funções objetivo $f(x)$ de uma variável de decisão x [Fonseca and Fleming 1998]. Ou seja, o objetivo torna-se encontrar um conjunto de soluções ótimas x_i associadas individualmente a um vetor de objetivos, no caso de minimização formalizado como:

$$\text{minimizar: } f(x) = (f_1(x), \dots, f_n(x)) \quad (1)$$

$$\text{sujeito à: } e(x) \leq 0, \quad x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in X \quad (2)$$

Tal que X é o espaço de decisão que refere-se ao conjunto de todas as possíveis combinações de valores que as variáveis de decisão podem assumir em um problema

de otimização [Bertsimas and Tsitsiklis 1997]; $e(x)$ (no caso de POMR) é a função de restrição que determina o conjunto de soluções viáveis. A decisão de melhor qualidade entre duas soluções pode não ser trivialmente decidida quando o problema envolve 2 ou mais objetivos, uma vez que uma solução pode ser superior em um dos objetivos, enquanto a outra é superior em relação a um objetivo diferente. Para ordenar tais conjuntos, o conceito de dominância de Pareto é frequentemente utilizado para classificar as melhores soluções [Zitzler and Thiele 1998]

Conceito de dominância de Pareto e Pareto Ótimo Dadas duas soluções x_1 e x_2 , x_1 domina x_2 ; se x_1 não é pior que x_2 para todos os objetivos j ou $f_j(x_1) \not> f_j(x_2)$ para todos $j = 1, 2, \dots, J$ objetivos (considerando minimização $<$ denomina melhor e $>$ denomina pior); e se x_1 é estritamente melhor que x_2 para ao menos um objetivo ou $f_j(x_1) < f_j(x_2)$ para ao menos um $j \in J$. Ou seja, caso ambas condições sejam verdadeiras x_1 domina x_2 ou x_2 é dominada por x_1 . Caso haja alguma violação x_1 não domina x_2 . Dado um conjunto P de soluções não dominadas (conforme Figura 1), se não houver nenhum x_i no espaço de busca que domina qualquer solução pertencente à P , diz-se que P é Pareto Ótimo ou P^* [Deb 1999]. Na otimização multiobjetivo, a meta de um algoritmo de busca passa a ser encontrar o Pareto Ótimo P^* ou, em problemas de mais complexos, ter uma boa convência para P^* . Ou seja, se não for possível encontrar P^* completo, conseguir encontrar pelo menos parte das soluções em P^* e as demais soluções não-dominadas devem ser pelo menos próximas a P^* .

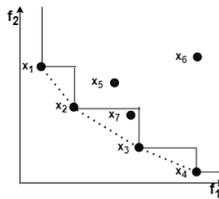


Figura 1. Fronteira de não dominados para um problema de minimização biobjetivo. Cada ponto representa uma solução x_i , tal que $1 \leq i \leq 7$ pertencem ao conjunto de não dominados. Adaptado de [Fonseca and Fleming 1998].

3. Definição do Problema Investigado

Na manufatura de produtos químicos, uma batelada representa uma quantidade discreta de um determinado produto. Por exemplo, no caso real investigado em [Jankauskas and Farid 2019], uma batelada do produto A corresponde a 3,1 quilogramas (kg), enquanto as bateladas dos produtos B, C e D correspondem a 6,2 kg, 4,9 kg e 5,5 kg, respectivamente. Um plano de produção é uma sequência de produtos e número de bateladas a serem produzidos, considerando-se também os custos de trocas de produtos na linha de produção. Por exemplo, uma sequência de 2 bateladas de A seguidos por 2 bateladas de B representam a produção de 6,2 kg do produto A, uma parada de 16 dias na linha de produção (conforme Figura 3) para a troca de produtos, seguida da produção de 12,4 kg de B. A incerteza na demanda afeta as métricas estratégicas de estoque de produtos, conforme o cálculo ilustrado em Figura 2). A previsão de demanda pode ser representada por uma distribuição de probabilidades [Sand et al. 2008]

e métodos estocásticos como SMC são usados para simular a demanda e buscar planos de produção adequados [Gao et al. 2019, Oyebolu 2019]. As SMC baseiam-se no princípio que o comportamento estatístico de amostras aleatórias pode ser inferido a partir do processo empírico de gerar um número suficiente de amostras aleatórias e observar o seu comportamento [Mooney 1997]. No contexto de SB, dado um determinado Plano de Produção (PP) é decodificado considerando os dados de processo (Figura 4) obtém-se a quantidade produzida $prod_{(p,m)}$ para o mês m para o produto P ; uma SMC de demanda s é gerada randômicamente ($SD_{(p,m)}^s$ ilustrado pelo D em Figura 2), permitindo calcular as métricas de *Backlog* ($B(prod_{(p,m)}, SD_{(p,m)}^s)$) ilustrado pelo B em Figura 2) e *Déficit* ($Def(prod_{(p,m)}, SD_{(p,m)}^s)$); repetir S vezes a criação de $SD_{(p,m)}^s$. E avaliar o comportamento da mediana das S métricas, desta forma comparar o comportamento de diferentes PP selecionando as soluções com maiores probabilidades de apresentar boas métricas para a distribuição de demanda.

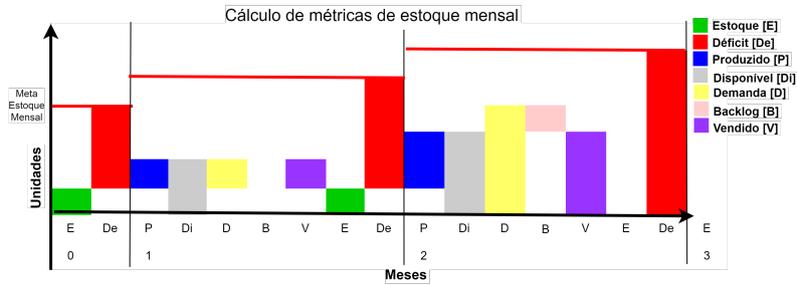


Figura 2. A cada mês, calcula-se o Disponível (Di) a partir do Estoque (E) somado ao Produzido (P). Se Di for superior à Demanda (D), Di é atendido/vendido(V) e não há vendas não atendidas não havendo *backlog* (B) e reduz se V do total de E. Caso contrário, todo E torna-se V e as vendas não atendidas são contabilizadas como B. A diferença entre a meta estratégica de estoque mensal e o E, define o *Déficit de Estoque*(De).

Investigamos aqui um POMR aplicado ao SB de produtos farmacêuticos com demandas estocásticas de produtos, neste trabalho utilizaremos os mesmos dados baseados em um problema real de manufatura farmacêutica extraídos [Jankauskas and Farid 2019], sendo formalizados como:

$$\text{maximizar: } f_1(p, m) = \sum_{p,m}^{P,M} \text{prod}_{(p,m)} \quad (3)$$

$$\text{minimizar: } f_2(p, m, s) = \text{mediana} \left\{ \sum_{p,m}^{P,M} \text{Def}(\text{prod}_{(p,m)}, SD_{(p,m)}^s) \right\} \quad (4)$$

$$\text{sujeito à: } e(p, m, s) \leq 0, \quad e(p, m, s) = \text{mediana} \left\{ \sum_{p,m}^{P,M} B(\text{prod}_{(p,m)}, SD_{(p,m)}^s) \right\} \quad (5)$$

O primeiro objetivo $f_1(p, m)$ (Equação 3) é a soma da quantidade produzida $prod_{(p,m)}$ em quilogramas (kg) para o produto p no mês m (sendo ilustrado pelo Produzido em Figura 2); com P total de quatro produtos e M o total de 36 meses de planejamento. Este valor é calculado decodificando o PP considerando os dados de processo Figura 4 e de custo de troca Figura 3. O segundo objetivo $f_2(p, m, s)$ (Equação 4) para $s \leq S$ com S

sendo o número total de SMC (utilizando os dados da distribuição triangular Tabela 1 e metas de estoque Tabela 1); logo a mediana do déficit total de estoque, ou seja, a mediana das diferenças acumuladas entre os déficits mensais. A restrição é a mediana dos S valores de backlog total (quantidade de pedidos não atendidos) (Equação 5) que não deve ser maior que 0 kg. O B pode ser acumulado e, caso o estoque seja suficiente, o B é vendido.

$p \setminus p'$	A	B	C	D
A	0	10	16	20
B	16	0	16	20
C	16	10	0	20
D	18	10	18	0

Figura 3. Custo de troca do produto p para p'(dias).
Fonte: Jankauskas e outros [Jankauskas and Farid 2019].

Dados de Processo	Produtos			
	A	B	C	D
USP (dias)	45	36	45	49
DSP (dias)	7	11	7	7
QC/QA (dias)	90	90	90	90
Rendimento (kg/batelada)	3,1	6,2	4,9	5,5
Estoque Inicial (kg)	18,6	0	19,6	33
Mínimo número de bateladas por gene	2	2	2	3
Máximo número de bateladas por gene	50	50	50	30
Produção de bateladas em múltiplos de	1	1	1	3
Inoculação	20	15	20	26
Semente	11	7	11	9
Produção	14	14	14	14

Figura 4. Dados de processo.
Fonte: Jankauskas e outros [Jankauskas and Farid 2019].

Tabela 1. Dados da distribuição triangular para a demanda estocástica (kg), tal que (mínimo; moda; máximo) e Meta de Estoque.
Fonte: Jankauskas e outros [Jankauskas and Farid 2019].

Data	Distribuição Triangular Demanda				Meta de Estoque			
	Produtos				Produtos			
	A	B	C	D	A	B	C	D
01/01/2017	0,0	0,0	0,0	0	6,2	0	0	22
01/02/2017	0	0	0,0	(4,5; 5,5; 8,25)	6,2	0	4,9	27,5
01/03/2017	(2,1; 3,1; 4,65)	0	0,0	(4,5; 5,5; 8,25)	9,3	0	9,8	27,5
01/04/2017	0	0,0	0,0	0	9,3	0	9,8	27,5
01/05/2017	0	0,0	0,0	(4,5; 5,5; 8,25)	12,4	0	9,8	27,5
01/06/2017	(2,1; 3,1; 4,65)	0,0	0	(4,5; 5,5; 8,25)	12,4	0	9,8	33
01/07/2017	0	0,0	(3,9; 4,9; 7,35)	(4,5; 5,5; 8,25)	15,5	0	19,6	33
01/08/2017	(2,1; 3,1; 4,65)	0,0	(3,9; 4,9; 7,35)	(4,5; 5,5; 8,25)	21,7	0	19,6	27,5
01/09/2017	(2,1; 3,1; 4,65)	0,0	0,0	(4,5; 5,5; 8,25)	21,7	0	14,7	27,5
01/10/2017	(2,1; 3,1; 4,65)	0,0	0,0	0	24,8	0	19,6	27,5
01/11/2017	0	0,0	0	(10; 11; 16,5)	21,7	0	19,6	38,5
01/12/2017	(5,2; 6,2; 9,3)	0,0	(8,8; 9,8; 14,7)	(4,5; 5,5; 8,25)	24,8	0	19,6	33
01/01/2018	(5,2; 6,2; 9,3)	0,0	(3,9; 4,9; 7,35)	0	27,9	0	14,7	33
01/02/2018	(2,1; 3,1; 4,65)	0,0	0	(4,5; 5,5; 8,25)	21,7	0	19,6	33
01/03/2018	(5,2; 6,2; 9,3)	0,0	(3,9; 4,9; 7,35)	(4,5; 5,5; 8,25)	24,8	0	19,6	33
01/04/2018	0	0,0	0	(10; 11; 16,5)	24,8	0	14,7	33
01/05/2018	(2,1; 3,1; 4,65)	0,0	0	(4,5; 5,5; 8,25)	24,8	0	14,7	27,5
01/06/2018	(8,3; 9,3; 13,95)	0,0	(3,9; 4,9; 7,35)	(4,5; 5,5; 8,25)	27,9	6,2	19,6	33
01/07/2018	0	0,0	(8,8; 9,8; 14,7)	0	27,9	6,2	19,6	33
01/08/2018	(5,2; 6,2; 9,3)	0,0	0,0	(4,5; 5,5; 8,25)	27,9	6,2	9,8	33
01/09/2018	(5,2; 6,2; 9,3)	0,0	0,0	(4,5; 5,5; 8,25)	31	6,2	19,6	38,5
01/10/2018	0	0	0	(4,5; 5,5; 8,25)	31	6,2	19,6	33
01/11/2018	(5,2; 6,2; 9,3)	(5,2; 6,2; 9,3)	(3,9; 4,9; 7,35)	(10; 11; 16,5)	34,1	6,2	19,6	38,5
01/12/2018	(8,3; 9,3; 13,95)	0	(3,9; 4,9; 7,35)	(4,5; 5,5; 8,25)	34,1	6,2	19,6	33
01/01/2019	0	0,0	0	0	27,9	6,2	24,5	33
01/02/2019	(8,3; 9,3; 13,95)	0,0	(8,8; 9,8; 14,7)	(10; 11; 16,5)	27,9	6,2	34,3	33
01/03/2019	(5,2; 6,2; 9,3)	0,0	0	0	27,9	6,2	24,5	33
01/04/2019	(2,1; 3,1; 4,65)	0	0	(10; 11; 16,5)	27,9	6,2	29,4	44
01/05/2019	(5,2; 6,2; 9,3)	(5,2; 6,2; 9,3)	(3,9; 4,9; 7,35)	(4,5; 5,5; 8,25)	34,1	6,2	39,2	33
01/06/2019	(2,1; 3,1; 4,65)	0	(8,8; 9,8; 14,7)	(4,5; 5,5; 8,25)	34,1	6,2	39,2	33
01/07/2019	0	0,0	(8,8; 9,8; 14,7)	0	31	6,2	29,4	33
01/08/2019	(8,3; 9,3; 13,95)	0,0	0	(10; 11; 16,5)	31	6,2	19,6	33
01/09/2019	(5,2; 6,2; 9,3)	0,0	(3,9; 4,9; 7,35)	(10; 11; 16,5)	21,7	6,2	19,6	22
01/10/2019	(8,3; 9,3; 13,95)	0,0	(8,8; 9,8; 14,7)	0	15,5	6,2	14,7	11
01/11/2019	(5,2; 6,2; 9,3)	0	(3,9; 4,9; 7,35)	(4,5; 5,5; 8,25)	6,2	6,2	4,9	11
01/12/2019	0	(5,2; 6,2; 9,3)	0	(4,5; 5,5; 8,25)	0	6,2	0	5,5

4. Revisão Bibliográfica

Este trabalho investiga AGMOs na solução de um POMR aplicado a SB de produtos farmacêuticos com demandas estocásticas de produtos. Um AGMO baseado no

algoritmo NSGA3 a um escalonamento com três objetivos é proposto integrado à uma busca local competitiva que ajusta as posições das tarefas para acelerar a convergência [Jia et al. 2020]. O método incorpora uma estratégia de reinserção baseada no elitismo, retendo metade da população e gerando as soluções restantes com base em informações históricas e características extraídas das melhores soluções. Um meta-algoritmo é proposto para selecionar os parâmetros do algoritmo AGMO aplicado a um problema de escalonamento *flowshop*, com o objetivo de minimizar o *makespan* e o número total de bateladas [Zhang et al. 2022]. Os autores também utilizam características específicas do problema para codificação e decodificação das soluções, inicialização da população e mutação. O operador de mutação proposto inclui operações como permutação de genes, trocas de bateladas e modificação das quantidades de bateladas. Os resultados superam outros AGMOs para o mesmo problema em relação às métricas multiobjetivos, tal como IGD+ e cobertura.

Modelo de referência O presente trabalho se baseia no AGMO de referência [Jankauskas and Farid 2019], além de adotar a mesma instância e dados de um cenário real de produção de produtos farmacêuticos. O modelo de referência é baseado no algoritmo NSGA2 [Deb et al. 2002] com uma população de 100 indivíduos. Dada a complexidade do POMR, os autores aumentaram a convergência utilizando um número significativo de gerações (1000) e adotando como solução um conjunto não dominado de soluções construído a partir da consolidação de 50 execuções do AGMO. O indivíduo é um vetor de comprimento variável que representa um plano de produção com a sequência de produtos e o respectivo número de bateladas a serem produzidos, onde cada gene é composto pelo produto e pela quantidade de bateladas. A população é inicializada com indivíduos compostos por um único gene referente a uma batelada de um dos quatro produtos (A, B, C ou D). A avaliação da aptidão utiliza os objetivos descritos na Seção 3: para o cálculo de f_1 realiza-se a decodificação do indivíduo; contudo para o cálculo de f_2 e da restrição B utiliza-se 1000 SMC de demanda. Um torneio binário é usado para seleção de pais para o cruzamento, priorizando sequencialmente o atendimento à restrição de backlog, e em seguida a classificação da fronteira de Pareto (considera toda a população válida e inválida) e, por fim, a *crowdingdistance* [Deb et al. 2002]. Utiliza-se um cruzamento uniforme (Figura 6) no qual ordena-se inicialmente os indivíduos em relação ao número de genes. Os pais são selecionados par a par após a ordenação, onde apenas indivíduos com 3 ou mais genes realizam o cruzamento. Cada gene pode ser trocado entre pais com igual probabilidade. Caso um pai possua um número de genes maior que o outro, estes genes “excedentes” podem ser copiados. A mutação consiste em quatro operações sucessivas (Figura 5), que podem ser realizadas por gene: trocar o produto com probabilidade $pMutP$, aumentar um batelada com $pPosB$ e diminuir um batelada com $pNegB$; e também por cromossomo: trocar posições entre dois genes $pTrocaG$. Além disso, ao final, uma espécie de mutação forçada é aplicada a todos os filhos gerados: um novo gene é adicionado aleatoriamente ao cromossomo. Como efeito, os indivíduos tendem a aumentar seu tamanho a partir da população inicial.

O cálculo das fronteiras de não dominância é realizado para a população total, que é composta por indivíduos válidos e inválidos, considerando-se o atendimento à restrição de backlog. Ao final da geração ocorre a reinserção, que é baseada nos melhores indivíduos utilizando os mesmos critérios do torneio. Ou seja, os indivíduos com as meno-

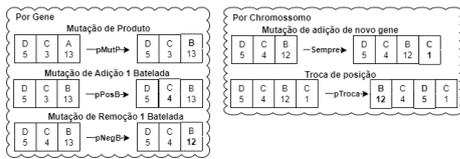


Figura 5. Mutação referencial com 5 operações sequenciais: mutar produto, adicionar batelada, remover batelada, adicionar novo gene (mutação forçada) e trocar posição. Adaptado de [Jankauskas and Farid 2019].

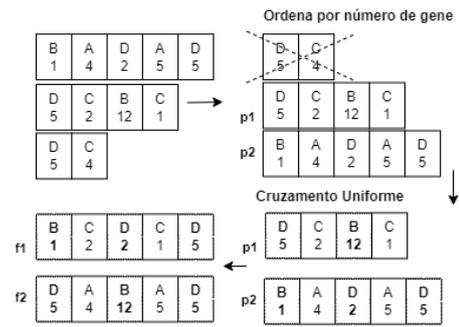


Figura 6. Cruzamento de referência. Adaptado de [Jankauskas and Farid 2019].

res restrições são priorizados. Caso haja empate de restrição, avalia-se a classificação das fronteiras dos indivíduos e, persistindo o empate, utiliza-se a *crowding distance*.

A população é evoluída por 1000 gerações. Ao final de cada execução, a fronteira de soluções não-dominadas é então filtrada selecionando-se apenas indivíduos válidos, que são adicionados a um arquivo externo. Este processo é repetido 50 vezes. Ao final, o arquivo externo possui as soluções não-dominadas válidas de todas as 50 execuções, calcula-se novamente a fronteira de não dominados que é então definida como a solução.

Após o estudo e reprodução do modelo de referência, identificamos alguns pontos a melhorar no algoritmo, uma vez que a convergência é baixa e requer 50 execuções do AGMO. (1) Constatamos que a diversidade na população inicial é baixa uma vez que sempre inicia com 1 gene de um único produto e o problema possui apenas 4 produtos distintos. (2) O cruzamento limita a troca de informações genéticas apenas para indivíduos superiores à 3 genes e entre indivíduos com número de genes semelhantes, o que também torna o processo mais determinístico. (3) A cada filho gerado, sempre adiciona-se um novo gene na mutação, logo não é permitido manter ou reduzir o tamanho de genes. (4) Existe a possibilidade de ocorrerem operações de aumento e diminuição de batelada simultaneamente, resultando no cancelamento das operações.

5. Modelo Proposto

Nesta seção, as estratégias propostas para o aprimoramento dos operadores genéticos são detalhadas. Investigamos duas variações de modelo: o primeiro chamado de **mut-cross** incorpora ao modelo de referência os novos operadores de mutação e o cruzamento; e o segundo chamado de **ini-rand** que também incorpora ao mut-cross a estratégia de inicialização randômica.

5.1. Inicialização Randômica

A estratégia visa melhorar o modelo de referência reduzindo indivíduos duplicados na população inicial. Nesta estratégia, o número de genes e bateladas por cromossomo é modificado. O tamanho de número de gene dos indivíduos é selecionada a partir de uma distribuição uniforme entre 1 e 5, enquanto o número de bateladas por gene é selecionado aleatoriamente dentro dos limites mínimos e máximos especificados para cada produto (conforme Figura 4). Desta forma aumenta-se a diversidade da população inicial.

5.2. Operador de Mutação Aprimorado

A operação de mutação no modelo de referência carece de uma operação para remover ou manter o número de genes. Isso pode dificultar a exploração de regiões quando uma região adequada de número de genes é encontrada. Além disso, se ocorrerem operações de aumento e redução de bateladas, elas se cancelam mutuamente. Propomos um operador de mutação aprimorado que combina a mutação de genes e bateladas com operações de adição ou remoção. O operador consiste em 4 operações sucessivas (Figura 7), que podem ser realizadas por gene: primeiro, a mudança do produto com probabilidade $pMutP$; segundo, a mutação de um único batelada com $pMutB$, em seguida, aumenta um batelada com probabilidade $pAddB$, caso contrário, remove um batelada. Em seguida, as operações por cromossomo: terceiro, a mutação do número de genes com $pMutG$, adicionar um novo gene aleatoriamente com $pAddG$, caso contrário, remover; quarto, a troca de posições entre dois genes com probabilidade $pSwapG$.

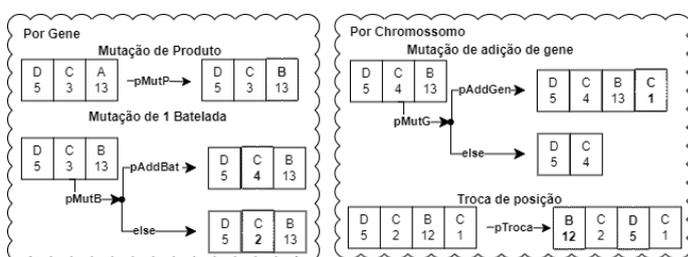


Figura 7. Operador de Mutação Aprimorado. Ilustração do operador de mutação aprimorado, composto por 4 operações sequenciais: mutação de produto, batelada, número de genes e troca de posição.

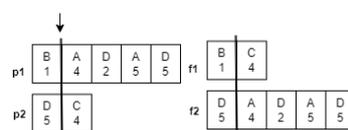


Figura 8. Cruzamento de um ponto, um ponto é selecionado e os segmentos são trocados.

5.3. Cruzamento aprimorado

O cruzamento no modelo de referência é permitido apenas quando ambos os pais alcançavam o mínimo de três genes e o pareamento dos pais era realizado a partir de indivíduos de tamanhos iguais ou similares. Para abordar essa limitação e melhorar a diversidade da população, exploramos alguns diferentes tipos de cruzamentos no AGMO, visando aumentar a troca de material genético, especialmente nas primeiras gerações. Foram investigados os seguintes tipos de cruzamentos:

- *Cruzamento Uniforme do modelo de referencia*
- *Dois pontos com pontos variáveis:* Dois pontos aleatórios são escolhidos de cada pai.
- *Dois pontos com pontos variáveis:* Dois pontos aleatórios são escolhidos de cada pai.
- *Um ponto:* Apenas um ponto comum aos dois pais é selecionado, e o material genético é cruzado.
- *Um ponto com pontos distintos nos pais:* Um ponto é selecionado de cada pai, e o material genético é trocado.
- *Dois pontos:* Dois pontos comuns dos pais são selecionados.
- *Dois pontos com um ponto fixo e um ponto variável:* Um ponto comum dos pais é selecionado e, em seguida, um ponto aleatório é selecionado de cada pai.

- *Dois pontos com pontos variáveis*: Dois pontos aleatórios são escolhidos de cada pai.

De todos os cruzamentos investigados, o crossover de um ponto (Figura 8) aplicado a pais de tamanhos distintos (ou não) retornou os melhores resultados e foi utilizado em todos os experimentos relatados na próxima seção.

6. Experimentos e Resultados

Nesta seção, a configuração experimental será detalhada e os resultados dos modelos investigados serão discutidos.

6.1. Configuração Experimental

Seja P definido como a fronteira não dominada obtida a partir da população final de uma execução do algoritmo. Devido à natureza estocástica dos AGMOs, cada modelo avaliado teve 30 execuções. Portanto, para o resumo dos resultados de cada teste, são extraídos os valores da mediana, máximos (max) e mínimos (min) dessas 30 execuções. O algoritmo foi implementado utilizando a linguagem JAVA, executadas em máquinas com a configuração: CPU Intel Core i7; RAM com 8GB; OS Windows 10.

Métricas Uma das limitações do modelo de referência foi a avaliação apenas da métrica hv , sem considerar outras medidas de desempenho multiobjetivo para avaliar a relação de dominância e proximidade a um conjunto de referência. Nesta seção, definimos as métricas avaliadas: **hv**, **NSV**, **E**, **IGD+** e **CS**. Uma vez que o conjunto P^* não é conhecido, foi aproximado experimentalmente a partir de 3500 execuções do AGMO. O conjunto P^* aproximado possui um tamanho total de 33 indivíduos, demonstrando a complexidade do problema e a dificuldade em encontrar soluções que atendem à restrição de backlog. Para garantir comparabilidade na análise dos resultados, utilizou-se o mesmo conjunto de SMC de demanda. Para avaliar a significância da superioridade entre as abordagens para cada métrica, foi utilizado o teste de hipótese com 5% de confiança. Para as distribuições que se aproximam de uma distribuição normal, foi utilizado o teste T [?], caso contrário, foi utilizado o teste de Mann-Whitney U [Mann and Whitney 1947]. A métrica de hipervolume (hv) mede a distribuição do conjunto de soluções não dominadas em relação ao espaço de busca total. Ela representa o quanto um determinado conjunto de soluções cobre um determinado espaço de solução. No caso de um problema com dois objetivos, o hipervolume representa a área dominada pelo conjunto P em relação à área total do espaço de busca. A fórmula é a seguinte:

$$hv = \sum_{i=1}^P \sum_{j=1}^M |f_j(s_i) - f_j(w)| \quad (6)$$

onde w é a pior solução encontrada em P , e $f_j(s_i)$ se refere ao valor do objetivo j da solução não dominada s_i .

O número de soluções (NSV) é definido como o número de soluções não dominadas válidas s_i encontradas em P que atendem à restrição do problema (backlog = 0). Ou seja, é o número de soluções válidas presentes no conjunto retornado pelo algoritmo.

A taxa de erro (E) representa a porcentagem de soluções em P que pertencem a um conjunto não dominado ou ótimo de Pareto P^* , e é formulada como:

$$E = \frac{\sum_{i=1}^{|P|} e_i}{|P|} \quad (7)$$

onde $e_i = 1$ se a solução $i \in P$ é dominada por qualquer solução em P^* , caso contrário $e_i = 0$. Ela é definida como a porcentagem de elementos do conjunto Pareto P^* que não estão contidos em P .

Dado dois conjuntos de soluções não dominadas A e B , a métrica de cobertura de conjuntos, ou do inglês *Coverage of two Sets* (CS) representa a porcentagem de elementos em B que são dominados por A . Portanto, $CS(A,B)=1$ indica que todas as soluções em B são dominadas por A , enquanto $CS(A,B)=0$ indica que nenhum dos elementos em B é dominado por A [Zitzler and Thiele 1999]. Essa métrica é calculada da seguinte forma:

$$CS(A, B) = \frac{|\{p \in P | \exists p' \in P' : p' \geq p\}|}{|P|} \quad (8)$$

Além disso, ambas as direções devem ser analisadas, uma vez que $CS(A,B)$ não necessariamente é igual a $1 - CS(A,B)$.

A métrica de Distância Generacional Invertida Mais (IGD+) é uma melhoria das métricas Distância Generacional Invertida (IGD) e Distância Generacional (GD), que quantifica e qualifica o conjunto não dominado alcançado pelo AGMO (P) em relação a um conjunto de referência. Normalmente, P é comparado ao conjunto Pareto ótimo (P^*). O IGD+ considera as relações de dominância entre a solução e o ponto de referência. Se uma solução é dominada por um ponto de referência, a distância euclidiana é usada para o cálculo da distância. Além disso, ele é compatível com o Pareto. No caso em que eles não são dominados entre si, a distância mínima do ponto de referência para a região dominada pela solução é usada. Como resultado, a distância representa a quantidade de inferioridade da solução em relação ao ponto de referência [Ishibuchi et al. 2015]. Esta métrica é calculada da seguinte forma:

$$IGD + (A, B) = \frac{1}{|A|} \sum_{s \in A} \min_{r \in B} d(r, s) \quad , \text{ tal que } \quad d(r, s) = \sqrt{\sum_{i=1}^M (\max\{s_i - r_i, 0\})^2} \quad (9)$$

6.2. Análise Comparativa

Nesta seção, apresentamos uma análise comparativa dos resultados do modelo de referência (chamado aqui simplesmente de **ref**), além das variações chamadas de **mut-cross** e **ini-rand**. O modelo mut-cross aprimora o operador de mutação e cruzamento utilizado no modelo ref. O operador de mutação utiliza os parâmetros $pMutP$ de 1%, $pMutG$ de 7%, $pAddG$ de 100%, $pMutB$ de 25%, $pAddB$ de 25% e $pSwapG$ de 50% e o cruzamento selecionado é o de um ponto com probabilidade de 30%. O modelo ini-rand incorpora ao modelo mut-cross a estratégia de inicialização aleatória de população.

Tabela 2. Métricas avaliação para os testes ref mut-cross ini-rand

	teste	mut-cross	ini-rand	ref
hv	max	0,901	0,903	0,901
	mediana	0,900	0,900	0,898
	min	0,899	0,900	0,895
NS	max	30	30	26
	mediana	24,000	25,000	20,000
	min	18	19	14
IGD+(P,P*)	max	5,097	5,511	12,080
	mediana	2,988	1,678	7,176
	min	1,643	1,044	3,457
E	max	1,000	0,970	1,000
	mediana	0,909	0,879	1,000
	min	0,788	0,727	0,879

Os resultados são apresentados na Tabela 2. Para a métrica hv, os modelos retornaram medianas semelhantes, variando de 0,898 e 0,900. Os modelos mut-cross e ini-rand apresentam as melhores médias. Contudo em relação à mediana do NSV, o modelo ini-rand se destacou apresentando uma melhoria de 25,0% em relação ao modelo ref. Adicionalmente mut-cross também apresentou um aumento significativo de 20,0% em relação à ref. Isto demonstra que o operador de mutação aprimorado com uma probabilidade inferior de adição de novos genes $pAddG$ de 7,0% permite encontrar mais soluções válidas. Comparando-se os modelos ini-rand e mut-cross, há uma pequena melhoria de 4,1% indicando que a utilização de uma população inicial mais diversa pode auxiliar na convergência de soluções válidas. Apesar do hv semelhante, analisando-se a mediana da métrica IGD+, o modelo ini-rand apresentou redução da mediana de 76,6% em relação à ref, indicando uma melhoria significativa na capacidade do algoritmo encontrar soluções próximas à P^* . Comparando-se mut-cross e ref, também apresenta uma melhora significativa de 58,3%. Acreditamos que o operador de mutação com um crescimento do número de genes menos acelerado possa permitir uma melhor exploração local de indivíduos com tamanho semelhante. Adicionalmente, o cruzamento permite trocas de segmentos entre indivíduos com tamanhos de genes muito distintos, permitindo um aumento mais significativo de número de genes e aumentando a diversidade. A mediana da métrica E permanece elevada de 87,9% à 100,0% contudo ambas as estratégias foram capazes de reduzir o erro. O modelo ini-rand novamente apresenta os melhores resultados, apresentando uma diferença de 11,4% em relação à ref. O modelo mut-cross provocou também uma redução significativa de 9,1% em relação a ref. Em resumo, os resultados dos testes indicam que o modelo ini-rand obteve melhorias significativas em relação ao modelo ref em especial ao IGD+ com redução da mediana de 76,6% e aumento de 25,0% em relação ao NSV.

Para investigar a relação de dominância entre as fronteiras das abordagens diferentes, analisamos a métrica CS. A Tabela 4 apresenta os resultados, comparando ini-rand com ref, têm se que 87,2% das soluções de ref são dominadas pelas soluções de ini-rand, enquanto apenas 6,5% das soluções em ini-rand são dominadas por ref. Isto confirma que

ini-rand apresenta significativa melhoria em termos de dominância em comparação com ref. Comparando mut-cross em relação à ref, têm-se 80,3% das soluções de ref são do-

Tabela 3. Métrica CS das estratégias ref mut-cross ini-rand

	ini-rand	mut-cross	ref
A\B			
ini-rand	-	0,576	0,872
mut-cross	0,246	-	0,803
ref	0,065	0,102	-

minadas por mut-cross e 10,2% das soluções de mut-cross são dominadas por ref. Logo mut-cross também apresenta melhor performance de dominância em relação à ref. Ao comparar mut-cross em relação à ini-rand 24,6% das soluções de ini-rand são dominadas por mut-cross e 57,6% das soluções de mut-cross são dominadas por ini-rand. Logo, apesar dos resultados mais próximos de dominância em comparação à ref, ini-rand apresenta maior dominância em comparação com mut-cross.

Em resumo, os modelos propostos ini-rand e mut-cross superam ref em todas as métricas avaliadas, com ini-rand apresentando os melhores resultados. Contudo a taxa de erro E permanece significativa demonstrando a dificuldade em atender à restrição do problema. O modelo mut-cross, apresenta melhorias significativas em relação à ref; em relação à mediana apresentando uma redução de 58,3% para o IGD+ e 9,1% em E e aumento de 20,0% para NSV. Isto indica que permitir a manutenção do número de genes com uma probabilidade menor pAddG e a utilização de um cruzamento simples permite encontrar soluções mais próximas ao P^* e auxilia a convergência. Acreditamos que a manutenção do número de genes favoreceu a busca local, permitindo uma maior exploração de indivíduos com número de genes semelhantes. Outra hipótese é que apesar da redução da probabilidade de adição de novo gene (em comparação com ref), o cruzamento de ponto simples permite a troca de segmentos entre indivíduos com número de genes significativamente distintos entre si. Avaliando o modelo ini-rand, apesar dos resultados semelhantes para HV, apresenta melhorias significativas em comparação à ref uma redução das medianas de 76,6% para o IGD+ e 12,1% em E; e aumento de 25,0% para o NSV. Comparando-se ini-rand em relação à mut-cross, obteve-se uma redução das medianas de 43,8% para o IGD+ e 3,0% em E; e aumento de 4,1% para o NSV. Indicando que a incorporação da inicialização e a diversidade da população proporcionou uma melhoria na capacidade de busca do algoritmo.

6.3. Análise do teste de hipóteses

Nesta seção, apresentamos os resultados do teste de hipótese aplicado com um nível de confiança de 95% para avaliar a significância do modelo ini-rand em comparação aos outros modelos. Os resultados são apresentados na Tabela 4, onde cada linha representam os valores médios das métricas (hv e NSV para maximização, e IGD+ e E para minimização), e cada coluna representa a comparação do ini-rand com um modelo diferente. As células verdes indicam que o ini-rand supera significativamente o outro modelo em termos da métrica correspondente. O teste de hipótese confirma a superioridade do ini-rand em relação ao modelo ref em todas as métricas. Adicionalmente ao comparar o ini-rand com o mut-cross, apresenta evidências significativas de superioridade para o hv, IGD+ e E.

Tabela 4. Teste de hipóteses comparando ini-rand com as outras abordagens.

	mut-cross	ref
hv	>	>
NS	=	>
IGD+(P,P*)	<	<
E	<	<

6.4. Análise Gráfica

Como os resultados dos modelos ini-rand e mut-cross foram muito próximos em relação à métrica NSV, foi realizada uma análise gráfica das fronteiras obtidas para essa métrica, que são apresentadas na Figura 9.

Analisando-se o modelo mut-cross percebe-se que o mesmo encontrou soluções com $f_1 < 510$, que é um objetivo que deve ser maximizado. Porém, analisando-se o Pareto aproximado P^* é possível observar que as soluções não dominadas estão acima de 535 nesse objetivo. A fronteira evoluída pelo ini-rand se aproxima mais de P^* nessa extremidade. Além disso, na extremidade oposta da fronteira P^* , vemos que o modelo mut-cross não conseguiu encontrar soluções com $f_2 > 440$, enquanto modelo ini-rand foi capaz de encontrar soluções próximas a P^* com $f_2 > 460$. Adicionalmente, na fronteira obtida pelo mut-cross, existem soluções concentradas em torno de $f_1 = 595$, enquanto as soluções obtidas por ini-rand estão mais espaçadas. Assim, visualmente foi possível observar uma melhor convergência das soluções obtidas por ini-rand em relação a mut-cross, considerando-se a métrica NSV.

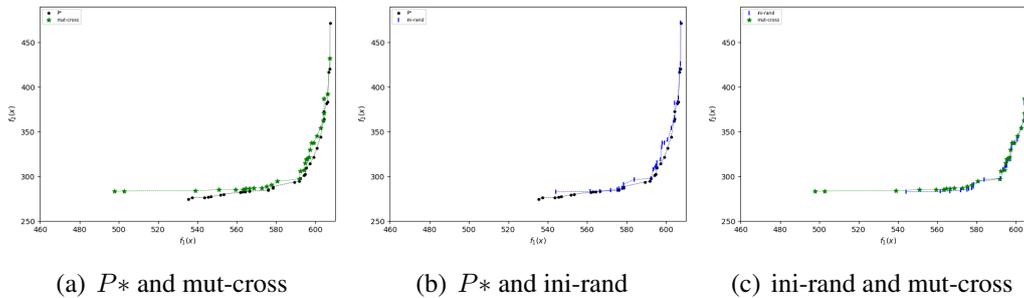


Figura 9. Melhores fronteiras de não dominados em relação ao NSV.

7. Conclusão

Investigamos modelos de AGMO aplicados ao POMR para o SB de produtos farmacêuticos com demandas estocásticas. Propusemos dois modelos: **mut-cross** que incorpora ao modelo de referência (ref) uma mutação e cruzamento aprimorado; e **ini-rand** incorpora à mut-cross a inicialização da população. Ambos os modelos apresentaram melhorias estatisticamente significativas em relação às métricas avaliadas. Avaliando o modelo mut-cross, observamos uma redução nas medianas de 58,3% no IGD+ e 9,1% no E, além de um aumento de 20,0% no NSV em comparação com o modelo de referência. Isso demonstra que os operadores de mutação e cruzamento influenciaram positivamente

na busca por soluções mais próximas ao P^* . O modelo ini-rand apresentou resultados ainda mais expressivos, com uma redução nas medianas de 76,6% no IGD+ e 12,1% para o E, juntamente com um aumento de 25,0% no NSV em comparação com o modelo de referência. Além disso, demonstrou superioridade na métrica CS em comparação com o modelo ref, com 87,2% das soluções do modelo original sendo dominadas pelas soluções de ini-rand e apenas 6,5% de ini-rand sendo dominadas por soluções da referência. A análise gráfica da melhor fronteira em relação à NSV comparando mut-cross e ini-rand, demonstra melhor capacidade do modelo ini-rand encontrar soluções próximas à P^* inclusive nas extremidades e distribuição. Apesar das melhorias, a mediana da métrica E permaneceu elevada em 87,9%, evidenciando a complexidade do problema restrito. Como investigações futuras, sugerimos avaliar a fronteira P^* utilizando a abordagem de força bruta para obter com maior confiança uma fronteira; adicionalmente para medir a diversidade da população avaliar uma métrica multiobjetivo relacionada à diversidade; e comparar as nossas abordagens com outros métodos, como a busca aleatória e a abordagem lexicográfica. Adicionalmente na inicialização da população avaliar outros tipos de distribuições diferentes da uniforme; avaliar uma inicialização baseada em distâncias; explorar o uso de heurísticas na inicialização para guiar a busca em direção a soluções válidas. Considerar a aplicação de métodos de busca local no operador de mutação. Além disso, avaliar a utilização de modelos preditivos na busca local do operador de mutação pode reduzir o custo computacional de SMC melhorando a qualidade das métricas.

8. Agradecimentos

Os autores agradecem FAPEMIG, CNPQ e CAPES.

Referências

- Bertsimas, D. and Tsitsiklis, J. N. (1997). *Introduction to linear optimization*, volume 6.
- Bezdan, T., Zivkovic, M., Bacanin, N., Strumberger, I., Tuba, E., and Tuba, M. (2022). Multi-objective task scheduling in cloud computing environment by hybridized bat algorithm. *J. of Intelligent and Fuzzy Systems*, 42:411–423.
- Cott, B. J. and Macchietto, S. (1989). Minimizing the effects of batch process variability using online schedule modification. *Comput. and chemical engineering*, 13:105–113.
- Deb, K. (1999). Multi-objective genetic algorithms: problem difficulties and construction of test problems. *Evol. computation*, 7:205–230.
- Deb, K., Pratap, A., Agarwal, S., and Meyarivan, T. (2002). A fast and elitist multiobjective genetic algorithm: Nsga-ii. *IEEE Trans. Evol. Comput.*, 6:182–197.
- Fonseca, C. M. and Fleming, P. J. (1998). Multiobjective optimization and multiple constraint handling with evolutionary algorithms - part i: A unified formulation. *IEEE Trans. Systems, Man, and Cybernetics Part A: Systems and Humans.*, 28:26–37.
- Fu, Y., Zhou, M., Guo, X., and Qi, L. (2021). Stochastic multi-objective integrated disassembly-reprocessing-reassembly scheduling via fruit fly optimization algorithm. *J. of Cleaner Production*, 278:123364.
- Gao, K., Cao, Z., Zhang, L., Chen, Z., Han, Y., and Pan, Q. (2019). A review on swarm intelligence and evolutionary algorithms for solving flexible job shop scheduling problems. *IEEE/CAA J. of Automatica Sinica*, 6:904–916.

- Honkomp, S., Lombard, S., and Pekny, J. (2000). Eng. the curse of reality-why process scheduling optimization problems are difficult in practice. *Comput. and Chemical Eng.*, 24.
- Honkomp, S. J., Mockus, L., and Reklaitis, G. V. (1999). A framework for schedule evaluation with processing uncertainty. *Comput. and Chemical Eng.*, 23:595–609.
- Ishibuchi, H., Masuda, H., Tanigaki, Y., and Nojima, Y. (2015). Modified distance calculation in generational distance and inverted generational distance. *Evol. Multi-criterion Optimization*, pages 110–125.
- Jankauskas, K. and Farid, S. S. (2019). Multi-objective biopharma capacity planning under uncertainty using a flexible genetic algorithm approach. *Comput. and Chemical Eng.*, 128:35–52.
- Jia, Z.-H., Gao, L.-Y., and Zhang, X.-Y. (2020). A new history-guided multi-objective evolutionary algorithm based on decomposition for batching scheduling. *Expert Systems With Applications*, 141.
- Li, Z., Qian, B., Hu, R., Chang, L., and Yang, J. (2019). An elitist nondominated sorting hybrid algorithm for multi-objective flexible job-shop scheduling problem with sequence-dependent setups. *Knowledge-Based Systems*, 173:83–112.
- Mann, H. B. and Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The annals of mathematical statistics*, pages 50–60.
- Mooney, C. Z. (1997). *Monte carlo simulation*.
- Oyebolu, F. B. (2019). Meta-heuristic and hyper-heuristic scheduling tools for pharmaceutical production.
- Sand, G., Till, J., Tometzki, T., Urselmann, M., Engell, S., and Emmerich, M. (2008). Engineered versus standard evolutionary algorithms: A case study in batch scheduling with recourse. *Comput. and Chemical Eng.*, 32:2706–2722.
- Zhang, B., ke Pan, Q., lei Meng, L., Lu, C., hui Mou, J., and qing Li, J. (2022). An automatic multi-objective evolutionary algorithm for the hybrid flowshop scheduling problem with consistent sublots. *Knowledge-Based Systems*, 238:107819.
- Zhou, S., Li, X., Du, N., Pang, Y., and Chen, H. (2018). A multi-objective differential evolution algorithm for parallel batch processing machine scheduling considering electricity consumption cost. *Comput. and Operations Research*, 96:55–68.
- Zitzler, E. and Thiele, L. (1998). An evolutionary algorithm for multiobjective optimization: The strength pareto approach. *TIK-report*, 43.
- Zitzler, E. and Thiele, L. (1999). Multiobjective evol. algorithms: A comparative case study and the strength pareto approach. *IEEE Trans. Evol. Comput.*, 3.