



B IOMATERIAIS APLICADOS AO
DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS
TERAPÊUTICOS AVANÇADOS

B IOMATERIALES APLICADOS
AL DISEÑO DE SISTEMAS
TERAPÉUTICOS AVANZADOS

Hermínio C. de Sousa
Mara E. M. Braga
Alejandro Sosnik
(editores)

CAPÍTULO 13. INTRODUCCIÓN AL USO DE SISTEMAS DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA MODELIZAR, COMPRENDER Y OPTIMIZAR FORMULACIONES FARMACÉUTICAS

Mariana Landín

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, España.

Resumen:

En este capítulo se presentan los aspectos básicos de diversas técnicas de inteligencia artificial (las redes neuronales artificiales, la lógica difusa y los algoritmos genéticos), sus ventajas y sus limitaciones. La aplicación de redes neuronales artificiales al diseño de formas farmacéuticas contribuye al conocimiento en profundidad de cómo las variables implicadas en la producción de una formulación farmacéutica afectan las propiedades del producto final y los riesgos asociados a su cambio, y por lo tanto, al establecimiento de su espacio de diseño. Ello facilita, no solamente el desarrollo de nuevas formulaciones, sino la mejora de las existentes y también la investigación en el ámbito de las formas de dosificación. El caso de estudio empleado pretende ilustrar la aplicabilidad de estas tecnologías utilizando un ejemplo sencillo, la mejora de la solubilidad de rifampicina dentro de un proceso de desarrollo y optimización de cápsulas duras para la vía oral. En este caso, el empleo de las redes neuronales artificiales permite la modelización del efecto de las variables (composición) implicadas en las características de la formulación (solubilidad de

rifampicina). Su combinación con la lógica difusa genera reglas explícitas que contribuyen a la comprensión de los sistemas generados. Los algoritmos genéticos permiten seleccionar la/s combinaciones más adecuadas en función de requerimientos específicos. Es decir la optimización de las formulaciones.

Palabras clave: modelización; inteligencia artificial; redes neuronales artificiales; lógica difusa; algoritmos genéticos; optimización.

Abstract:

The basics of various Artificial Intelligence techniques (artificial neural networks (ANN), fuzzy logic and genetic algorithms), its advantages and limitations are presented in this chapter. The application of ANN to the design of dosage forms contributes to the in-depth knowledge of how the variables involved in the production of a pharmaceutical formulation affect the properties of the final product and the risks associated with the changes, and therefore, to its design space. This facilitates the research in the dosage forms field, the development of new formulations, and/or the improvement of the existing ones. The case study is intended to illustrate the applicability of these technologies through a simple example; the improvement of rifampicin solubility into the development process and optimization of hard capsules for oral administration. ANN allows the modelling of the effect of the variability of ingredients (composition) on the properties of the formulation (rifampicin solubility). The combination ANN-fuzzy logic generates explicit rules that contribute to the understanding of generated systems. Genetic algorithms allow selecting the most appropriate combination depending on specific requirements, and therefore, the optimal formulation.

Keywords: modeling; artificial intelligence; artificial neural networks; fuzzy logic; genetic algorithms; optimization.

13.1. Introducción

En el desarrollo de nuevos sistemas farmacéuticos o la mejora de los existentes, están implicadas numerosas variables –relacionadas con las materias primas y las condiciones de proceso- que convierten este tipo de trabajo en una tarea difícil de controlar y optimizar. Tradicionalmente, el diseño de nuevas formulaciones se ha llevado a cabo mediante la metodología de “*prueba y error*” sobre la sólida base de la experiencia y los conocimientos previos del experto en desarrollo. El resultado final tras un proceso de este tipo era una “forma farmacéutica aceptable”, cuya calidad se verificaba mediante ensayos de producto final. Muchas de las formulaciones que todavía se comercializan fueron diseñadas según estas premisas. Sin embargo, las compañías farmacéuticas registran a menudo problemas asociados a cambios relativamente pequeños en las materias primas (variaciones interlote o interfabricante) o en el proceso de producción que desencadenan consecuencias nefastas en la calidad de las formulaciones producidas, convirtiéndolas en inaceptables para su comercialización.

La causa que subyace a este tipo de problemática es que, aunque los materiales y las formulaciones cumplen las especificaciones, no se conocen en profundidad las complejas relaciones existentes entre las variables implicadas en el proceso y las características de los productos resultantes, por lo que sus posibles efectos negativos no se encuentran bajo control.

En los años 80, el método de prueba y error fue parcialmente sustituido por los métodos de optimización de formulaciones que hacían uso de diseños experimentales adecuados y sus correspondientes tratamientos estadísticos. Este tipo de aproximación se generalizó por ejemplo, para el desarrollo de formas de dosificación sólidas, permitiendo establecer parámetros críticos en procesos complejos, comparar materias primas o mejorar u optimizar las formulaciones existentes [1-2]. Algunos de los trabajos realizados en esta área fueron publicados, pero muchos constituyen información reservada y engrosan los archivos de las compañías farmacéuticas que los realizaron.

En el año 2002, la FDA (Food and Drug Administration) anunció una iniciativa que llevaba por título “cGMPs for the 21th century: A risk-Based

Approach” con el objetivo de modernizar el marco regulatorio para el desarrollo de formas de dosificación de uso humano. Según ella, la calidad de los productos farmacéuticos se fundamenta en la calidad del diseño (QbD, quality by design), la gestión de riesgos y la implementación de sistemas de calidad adecuados [3].

Las normas de la conferencia internacional sobre armonización [4] definen la QbD como una aproximación global al desarrollo farmacéutico que comienza definiendo previamente el objetivo perseguido con la formulación (requerimientos de la formulación) y que presta particular atención al conocimiento en profundidad, sobre bases científicas, de cómo las variables implicadas en la producción afectan las propiedades del producto final y los riesgos asociados a su cambio. El concepto de QbD implica una comprensión profunda del efecto de la composición y las condiciones de producción sobre la calidad de las formulaciones (espacio de conocimiento o “*knowledge space*”) y el establecimiento de un área dentro de ese espacio de conocimiento en la que las características de las formulaciones resultantes presenten la calidad adecuada (espacio de diseño o “*design space*”) [5].

La norma ICH Q8 define el espacio de diseño como un área multidimensional en la que se ha demostrado que la combinación de variables implicadas en el proceso (materias primas y variables de proceso) da lugar a formulaciones que cumplen con los requisitos de calidad [4].

El experto en desarrollo farmacéutico, debe identificar todas las variables implicadas en el proceso, distinguir aquellas que son críticas de las que no lo son, establecer los espacios de conocimiento y de diseño y definir una estrategia que le permita asegurar la robustez de proceso y garantizar la calidad de la formulación producida.

La aplicación del concepto QbD por las compañías farmacéuticas supone un reto, pero también ciertas ventajas importantes. Su aplicación debe reducir costes y tiempo de producción, mejorar la eficacia de los procesos e incrementar la calidad de las formulaciones. Además, cualquier modificación que se realice dentro del espacio de diseño no será considerada un cambio desde el punto de vista regulatorio, por lo que no requiere re-evaluación [6]. Solamente se consideran cambios sujetos a aprobación específica, las modificaciones fuera del espacio de diseño [3]

La modelización de procesos [7] y del comportamiento de las formulaciones [8] es un aspecto reiteradamente estudiado en el ámbito farmacéutico, ya que *modelizar* implica comprender en profundidad un proceso y, si es necesario, predecir su resultado en función de las variables implicadas. El desarrollo de modelos matemáticos, empíricos o semiempíricos, ha permitido dilucidar el mecanismo de diferentes procesos, comparar formulaciones, enunciar reglas generales o encontrar las condiciones de producción óptimas [9].

Entre los métodos recomendados para modelizar los procesos implicados en el desarrollo de formulaciones con el fin de establecer el espacio de diseño, y en último término, su optimización hay que señalar el de construcción de superficies de respuesta, generalmente derivadas de análisis de regresión múltiple, a partir de diseños factoriales, completos o fraccionados. Este método presenta como principal inconveniente la dificultad para incorporar factores o variables nominales, discretas o binarias, lo que obliga a repetir el diseño de la superficie de respuesta para cada uno de los niveles de la variable discreta [10].

Otro aspecto interesante y que dificulta el establecimiento del espacio de diseño, es resultado de los importantes avances tecnológicos actuales, que sitúan a los investigadores y a los expertos en desarrollo ante un panorama sin precedentes. Las herramientas de la tecnología más actual permiten generar datos de diferentes características, en muchos casos muy complejos como imágenes, registros gráficos o secuencias, cuyo tratamiento con los métodos de optimización clásicos como las superficies de respuesta resulta imposible.

Si el número de variables es elevado, la modelización y su solución para conseguir su optimización es difícil y requiere el empleo de métodos estadísticos muy complejos [11-12] y la obtención de ecuaciones polinómicas que, como se ha demostrado en diversas ocasiones, dan lugar a predicciones de las condiciones óptimas no siempre correctas [13].

En los últimos años, la incorporación de los sistemas informáticos en todos los ámbitos del conocimiento, ha dado lugar al desarrollo de métodos de inteligencia artificial de aplicación en el campo farmacéutico [14]. Sin duda, hasta el momento, el más utilizado para la modelización

de procesos y control de calidad de formulaciones farmacéuticas ha sido el empleo de redes neuronales artificiales (*Artificial Neural Networks, ANNs*) cuyos fundamentos se describirán en el apartado siguiente.

13.2. Fundamentos de las Redes Neuronales Artificiales

Las redes neuronales artificiales son modelos matemáticos empíricos generados por procedimientos informáticos que pretenden simular el funcionamiento de las redes neuronales biológicas.

Hasta hace unos años el concepto de que un sistema computarizado pudiera aprender de la experiencia solo podía formar parte de un guión cinematográfico. Hoy en día este tipo de sistemas son una realidad, en ocasiones cotidiana como los equipos de limpieza robotizados o los teléfonos inteligentes. La inteligencia artificial se aplica en campos tan dispares como los diseños de ingeniería, la detección del fraude telefónico [15] o la investigación biomédica [16-17].

La tecnología de redes neuronales artificiales ha sido ampliamente revisada en los últimos tiempos [15, 18-21]. Sin embargo, para comprender su utilidad en el desarrollo y la optimización de formulaciones es necesario tener presente su estructura y funcionamiento, aspectos que se describen en los párrafos siguientes.

Las redes neuronales artificiales (*Artificial Neural Networks, ANNs*) son sistemas bioinspirados, por lo que presentan acusadas similitudes con los sistemas neuronales biológicos. En éstos, el elemento básico es la neurona biológica que es un tipo de célula excitable con estímulos eléctricos o químicos. Las neuronas reciben los estímulos a través de las conexiones sinápticas de sus dendritas, los procesan en el cuerpo celular, y si el estímulo es suficientemente intenso, superior a un umbral, lo transmiten a la/s neurona/s adyacentes a través de su axón. Cada neurona puede tener muchas dendritas pero solamente un axón. De esta manera, se establecen millones de conexiones sinápticas entre neuronas, formando redes neuronales tridimensionales que constituyen los sistemas nerviosos biológicos.

La unidad básica de una red neuronal artificial es la neurona artificial que también se denomina “nudo” o “perceptron” (Figura 13.1). Las neuronas artificiales se organizan en estructuras diversas formadas por capas interconectadas. Tal como sucede con las neuronas biológicas, cada nudo recibe información de una o varias neuronas vecinas (entradas o *inputs*), procesan la información y transmiten una salida única (*output*) a la neurona adyacente. Cada conexión entre neuronas artificiales se caracteriza por un valor de peso determinado ($weight=W_i$) [22].

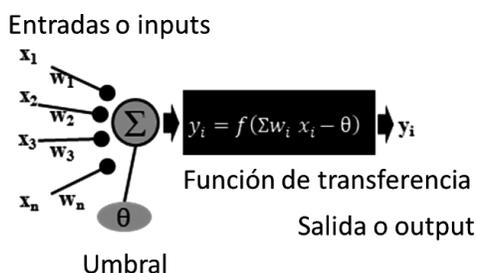


Figura 13.1. Estructura general de una neurona artificial, nudo o perceptrón.

En cada neurona, el sistema informático pesa la información recibida de las neuronas vecinas mediante la multiplicación de cada valor de entrada (X_i) por el peso correspondiente (W_i). Si la suma de todos esos estímulos es superior a un valor umbral (θ), el resultado se transmite mediante una función de transferencia adecuada (Figure 13.2; Ecuación 13.1) y se obtiene una salida o output.

$$y_i = f(\sum W_n \cdot X_n - \theta_i) \quad (\text{Ecuación 13.1})$$

Las funciones de transferencia son funciones matemáticas lineales o no lineales (Figura 13.2). Entre las no lineales, la más utilizada es la función sigmoideal. Las funciones de transferencia que se presentan en la Figura 13.2 a modo de ejemplo, toman valores de entrada entre más infinito y menos infinito y restringen las salidas entre cero y uno, de forma lineal o sigmoideal.

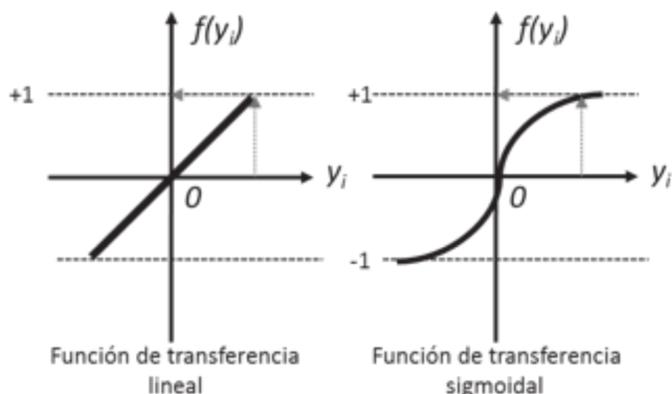


Figura 13.2. Ejemplos de función matemática de transferencia lineal y sigmoideal utilizadas por las redes neuronales artificiales.

Las redes neuronales artificiales pueden aprender de la experiencia (aprendizaje supervisado) mediante procesos similares a los que utilizan los humanos. Al igual que un niño aprenderá que no debe tocar una fuente de calor después de varias experiencias negativas con fuego, una red neuronal “aprende” y es capaz de predecir el resultado de un proceso, utilizando experiencias previas, es decir, un conjunto de entradas (inputs) y salidas (outputs) experimentales con los que establecerá los parámetros que definen la red neuronal de forma que pueda generalizar la relación entre ellos.

Estos parámetros son: a) la estructura de la red, que ha de ser asignada por el usuario, b) los pesos que caracterizan las conexiones entre neuronas (W_i), c) el valor de un umbral interior (θ), y d) la función matemática de transferencia. Estos últimos son asignados por el sistema informático por un procedimiento completamente empírico.

13.3. Modelización mediante Redes Neuronales Artificiales

El desarrollo de un modelo matemático que defina un proceso requiere la consecución de diferentes etapas: a) identificación del problema o el proceso que se quiere modelizar, entender, controlar y/u optimizar; b)

selección de los datos, clasificación de las variables en independientes (inputs) y/o dependientes (outputs) basada en el fin del modelo, la razón por la que se modeliza ese proceso o la pregunta que se desea responder; c) selección del tipo de procedimiento para la modelización entre los existentes. Cuando se utilizan modelos transparentes (*white box models*) es necesario predefinir las ecuaciones o los algoritmos que se han de utilizar. En el caso de modelos en caja negra (*black box models*) como los que se generan con las redes neuronales artificiales, esta información no es necesaria *a priori*, sino que tanto la estructura de la red neuronal como los parámetros que la definen se establecerán durante el propio procedimiento de modelización, en la fase que se denomina de entrenamiento o “*training*”; y d) evaluación de la validez del modelo mediante la comparación de los datos experimentales con los predichos. Para que un modelo sea válido, las diferencias entre ambos grupos de valores no pueden ser estadísticamente significativas, pero además, un buen modelo debe permitir predecir adecuadamente los resultados del proceso dentro del rango de variables estudiado, incluso para valores de entrada no utilizados para la obtención del modelo.

La Figura 13.3 presenta de forma comparativa, los requerimientos, el proceso y el resultado de dos procedimientos de modelización. En la parte superior, se ha representado la secuencia del ajuste de datos a un modelo lineal, muy conocido y utilizado por investigadores de cualquier ámbito científico. En la parte inferior se han representado las etapas equivalentes de un proceso de modelización mediante redes neuronales artificiales.

En un modelo lineal, el conjunto de datos estará formado por una variable independiente (X_1) y una dependiente (Y_1) asociados por pares ($x_{11}, y_{11}; x_{12}, y_{12}; x_{13}, y_{13}... x_{1i}, y_{1i}$). Mediante el procedimiento de mínimos cuadrados podemos calcular la pendiente de la recta y la ordenada en el origen, dando lugar a una ecuación que permite predecir el valor de la variable dependiente para cualquier valor de x_i . De igual forma podemos calcular el valor de x_i que da lugar a un valor dado de la variable dependiente y_i dentro de los límites estudiados.

La secuencia es similar si se utilizan redes neuronales artificiales, pero en este caso es posible procesar un importante número de variables

independientes (entradas o inputs) y dependientes (salidas o outputs) simultáneamente. El entrenamiento o “*training*” se corresponde con el proceso de ajuste, en el cual el usuario debe seleccionar la estructura de la red neuronal y el sistema informático calcula los pesos, el valor umbral y la función de transferencia que mejor relaciona los inputs y los outputs experimentales. Establecido el modelo (modelo en *caja negra*), el sistema puede calcular automáticamente el conjunto de valores de salida a partir de un set de valores de entrada y viceversa dentro de los límites estudiados.

En un ajuste de regresión lineal, tendremos que evaluar la bondad del ajuste mediante el cálculo del coeficiente de determinación (R^2) que es un indicativo del porcentaje de variabilidad de Y que es explicado por X, y su validez mediante el análisis de la varianza de la regresión. De igual forma, la evaluación de la bondad del modelo de ANNs para cada parámetro de salida se hará mediante el coeficiente de determinación R^2 :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y}_i)^2} \quad (\text{Ecuación 13.2})$$

Donde, \bar{y}_i es la media de la variable dependiente e \hat{y}_i es el valor predicho por el modelo. R^2 es un indicativo del porcentaje de variación del parámetro salida que se explica en función de las variables de entrada introducidas en el modelo. La predictibilidad del modelo se considera razonablemente buena si los valores de R^2 se encuentran entre 70 y 99.9% [23].

Mediante un ANOVA se puede confirmar la validez y aplicabilidad del modelo. Para ello, no han de existir diferencias significativas entre los valores predichos y los experimentales.

Un aspecto conocido, pero no banal y que merece puntualización expresa cuando se pretende la modelización de un proceso, es la calidad de los datos. El modelo será excelente y útil si los datos con los que se elabora son de calidad. Datos poco precisos, muy dispersos o con una gran variabilidad, no dan lugar a modelos de gran predictibilidad, especialmente si se emplean modelos en caja negra como los obtenidos con las redes neuronales artificiales. Si la red neuronal artificial no logra

establecer la relación entre inputs y outputs, debe reflexionarse sobre la calidad de los datos y/o el efecto de las variables estudiadas sobre los parámetros determinados en el estudio.

El número de datos experimentales necesario para conseguir un buen aprendizaje de la red neuronal (*training data*) varía en función del problema y la calidad de los resultados. A pesar de que no existe una regla general, se acepta que el número de datos experimentales ha de estar entre tres y diez veces el número de conexiones entre neuronas [24-25]. Para evaluar la calidad del modelo es necesario reservar entre un 10 y un 20% de los datos experimentales que se empleará para establecer la magnitud del error (*test data*).

Las estructuras de las redes neuronales pueden ser muy variadas y complejas, especialmente si el número de perceptrones es importante. En la Figura 13.3 se ha presentado la topología de una de las estructuras de red más utilizadas, denominada perceptron multicapa (*multi-layer perceptron*, MLP) cuya arquitectura presenta varias capas: una correspondiente a las entradas, capas ocultas intermedias y una correspondiente a las salidas. La topología más simple, con solamente una capa intermedia ha resultado ser útil en la práctica para resolver la mayor parte de los problemas en el ámbito del diseño de formulaciones farmacéuticas [18, 24, 26].

Para realizar el proceso de aprendizaje, el sistema informático puede utilizar diversos tipos de algoritmos que le permiten variar los pesos adecuados hasta obtener la mejor relación entre los inputs y los outputs. El más utilizado es el denominado “*back-propagation*” que retroalimenta el valor del error para recalcular los pesos de cada conexión [24].

El aprendizaje o la memoria de la red, se fundamenta en los pesos asignados a cada conexión, el valor de umbral seleccionado y la función de transferencia, factores que determinan el flujo a su través. Cuando las salidas predichas son aceptables comparadas con sus correspondientes valores experimentales, la utilización de la red permite la generalización del problema y por lo tanto puede, en segundos, calcular la salida para un conjunto de valores nunca caracterizado experimentalmente o por el contrario, predecir qué entradas serían las adecuadas para conseguir determinado valor de salida [14]. La evaluación de las diferencias entre

los valores experimentales y los valores predichos por la red neuronal se establecen por medio de la evaluación del error, de igual forma que en otros procedimientos estadísticos.

Diferentes autores han realizado estudios comparativos entre este tipo de procedimientos de modelización mediante redes MLP y las aproximaciones estadísticas clásicas [27] para una amplia gama de aplicaciones entre las que se incluyen la selección de materias primas y variables de proceso en el desarrollo y optimización de comprimidos [28], micropartículas [29], microsferas [30], nanopartículas [31], emulsiones [32-35], cápsulas de gelatina [36], geles [37]; el desarrollo de métodos analíticos y/o interpretación de datos [38-39], el establecimiento de correlaciones *in vivo-in vitro* [40-42] o relaciones estructura-actividad [43] o estructura-eficacia [44-45]. En todos ellos, los resultados de la aplicación de herramientas de inteligencia artificial igualan o superan en su capacidad predictiva a los métodos convencionales.

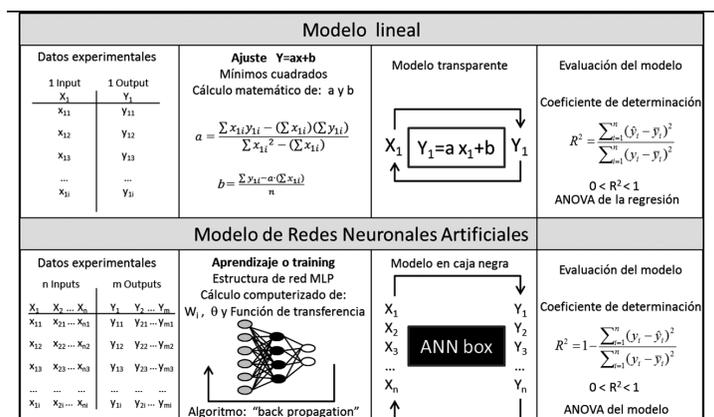


Figura 13.3. Esquema que muestra el paralelismo de dos procesos de modelización: lineal y modelización mediante redes neuronales artificiales.

13.3.1. Inconvenientes y limitaciones de la modelización mediante de Redes Neuronales Artificiales

El primer inconveniente con el que se encuentra el especialista en formulación galénica cuando se inicia en el ámbito de las redes neuronales

artificiales es la terminología empleada, muy alejada de los términos que habitualmente maneja. La intención de este capítulo es que esta limitación, que provoca gran rechazo, sea parcialmente superada al finalizar su lectura. Para ello, se ha pensado que el paralelismo establecido en la sección anterior entre un modelo simple como la regresión lineal y los modelos mediante ANNs puede ser de gran ayuda.

Otra dificultad en el empleo de estas tecnologías surge a la hora de elegir la estructura de la red neural que se utilizará para la resolución del problema y el algoritmo más adecuado para la obtención del modelo. Hasta el momento se carece de métodos establecidos para llevar a cabo esta selección, por lo que se realiza mediante un procedimiento de prueba y error. La estructura MLP y el algoritmo “back propagation” que se señalaron anteriormente, se han mostrado útiles en la resolución de un importante número de problemas en el ámbito de la tecnología farmacéutica, pero no pueden considerarse universales a la hora de emplear esta metodología [26, 30]. Las diferencias entre los programas existentes en el mercado radican fundamentalmente en el algoritmo que utilizan para el entrenamiento de la red, las funciones de activación que aplican y los mecanismos que emplean para evitar que la red neuronal interprete el error como un efecto entre variables (“*over-training*”).

Por otro lado, tampoco está establecido el número óptimo de casos experimentales necesarios para modelizar un proceso adecuadamente [46-47]. Algunos autores han intentado establecer reglas generales relacionando el número de datos experimentales con parámetros característicos de la red neuronal como el número de neuronas ocultas y el número de inputs y outputs. Wei y colaboradores [34] propusieron que el número de datos necesarios para el entrenamiento de la red podría establecerse en función de la expresión siguiente:

$$N_{\text{datos para el entrenamiento}} > N_{\text{neuronas ocultas}} \times N_{\text{inputs}} + N_{\text{neuronas ocultas}} \times N_{\text{outputs}}$$

El hecho de que las redes neuronales artificiales den lugar a modelos empíricos en caja negra dificulta su interpretación [23], es decir alcanzar conocimiento explícito sobre variables y que magnitud tienen un efecto

significativo sobre las características de los sistemas farmacéuticos modelizados. Si el número de variables es reducido, 2 ó 3, los resultados pueden interpretarse mediante la utilización de gráficas 2D o 3D, pero si es elevado, una excelente colección de gráficos 3D puede fácilmente transformarse en una pesadilla indescifrable.

Para soslayar esta dificultad se han desarrollado herramientas de inteligencia artificial, que combinadas con las ANNs, contribuyen a interpretar sus resultados, como la lógica difusa, o a implementar nuevas aplicaciones como los algoritmos genéticos, que permiten llevar a cabo procesos de optimización [48-49]. Estos sistemas híbridos tienen gran potencial para ayudar al experto a interpretar, generalizar u optimizar formulaciones [50-53].

13.3.2. Ventajas de las Redes Neuronales Artificiales

En oposición a las limitaciones señaladas, las redes neuronales artificiales presentan múltiples ventajas. Su gran potencialidad radica en su capacidad para detectar y cuantificar relaciones no lineales complejas entre inputs y outputs, así como para generalizar a partir de datos poco definidos o captar efectos poco evidentes o patrones parcialmente ocultos [18, 51, 54]

La modelización mediante ANNs presenta ciertas ventajas frente a los métodos estadísticos tradicionales: a) son capaces de integrar datos de naturaleza diversa (variables continuas, binomiales, discretas); b) pueden dar lugar a modelos complejos sin establecer *a priori* una función matemática concreta, ni presuponer la existencia de relaciones entre variables; c) requieren un muestreo adecuado del espacio de conocimiento, pero la distribución de la muestra que constituye la base de datos experimental no está marcada por la estructura de un diseño experimental específico. Puede conseguirse un modelo adecuado a partir de muestras de datos incompletas, valores procedentes de series de prueba y error, o incluso de resultados históricos procedentes de bibliografía [14, 23] d) permiten, según algunos autores utilizar como inputs, variables dependientes entre sí [24].

Los modelos mediante ANNs permiten establecer el espacio de diseño inscrito en el espacio de conocimiento con un número relativamente pequeño de datos [55] y generar modelos complejos multidimensionales de solución numérica sencilla y rápida.

13.4. Combinación de las Redes Neuronales Artificiales con sistemas de Lógica Difusa

El conocimiento humano se cimienta en la palabra, que es imprecisa *per se*. Si alguien dice “hace calor” todos recibimos una información y adquirimos un conocimiento, sin embargo no sabemos cuantitativamente la temperatura del entorno. Tanto en la vida cotidiana como en la profesional, el conocimiento adquirido a través de la palabra conduce a otros procesos como la clasificación o la toma de decisiones. Así, SI “hace calor” ENTONCES seleccionaremos un tipo de ropa para nuestras vacaciones, abriremos la ventana o pondremos el aire acondicionado. Durante décadas, el desarrollo de formulaciones farmacéuticas ha estado fundamentalmente basado en el conocimiento previo del experto en formulación que indefectiblemente está fundamentado en la palabra. Los sistemas de lógica difusa utilizan la palabra para generar conocimiento.

El concepto de lógica difusa fue establecido en los años sesenta por el profesor iraní, Lotfi Zadeh [56], como una extensión a la lógica de conjuntos clásica. La lógica difusa permite el manejo de información imprecisa mediante la palabra y el concepto de razón de pertenencia (“*membership degree*”). Para ilustrar este concepto, el profesor Zadeh utilizaba lo que denominaba ejemplo del “hombre alto” (Figura 13.4). Si consideramos que un hombre será alto si su altura sobrepasa 1.80m, según la lógica clásica una persona que mida 1.81m será clasificada como alta y una, cuya estatura sea 1.79m, será clasificada como no alta. Este tipo de clasificación “poco lógica” para una diferencia de tan solo 2 cm, dificultaría la realización de un trabajo en el que se requirieran dos hombres altos.

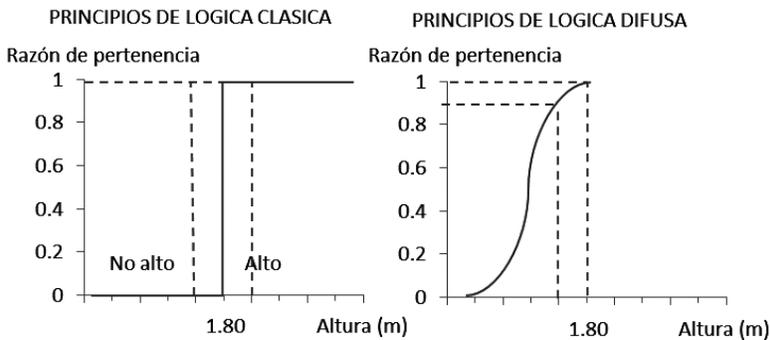


Figura 13.4. Comparación entre la lógica clásica y la lógica difusa para el ejemplo del “hombre alto” (Modificada a partir de [56]).

Según las premisas de la lógica difusa, a cada valor de altura podemos asignarle una razón de pertenencia entre 0 y 1 (Figura 13.4). Así, un hombre de 1.79 según la lógica difusa será clasificado como un hombre alto con una razón de pertenencia de 0.90, mientras que un hombre de 1.81 será clasificado como alto con una razón de pertenencia de 1.00. La diferencia entre ambas razones de pertenencia refleja la diferencia en alturas de ambos.

Siguiendo las pautas derivadas de la lógica difusa, cada valor de una variable numérica puede transformarse en palabras asociadas a razones de pertenencia, para lo que tendrá que realizarse un proceso denominado de difuminación o “fuzzyfication”. Ilustremos este concepto mediante un ejemplo conocido en formulación farmacéutica. En un proceso de formación de micelas para la solubilización de un fármaco se emplea un polímero A cuya proporción en la formulación condiciona las características del sistema. La proporción de polímero A en la formulación es una variable continua del proceso que puede expresarse en porcentaje (p/p) en un rango comprendido entre 1 y 6 %. El proceso de difuminación podría ilustrarse mediante la Figura 13.5 según la cual a cada valor de concentración del polímero A le correspondería la palabra ALTA o BAJA con una razón de pertenencia asociada. Por ejemplo, una concentración de polímero A=5% puede expresarse como

una concentración ALTA con una razón de pertenencia de 0.80 o bien BAJA con una de 0.20. La expresión de las razones de pertenencia al grupo de altas (0.80) o bajas (0.20) proporciona un conocimiento adicional sobre el valor de porcentaje de polímero del 5% empleado. El establecimiento de la relación entre los valores de una variable y las palabras y razones de pertenencia correspondientes es de naturaleza subjetiva, debe definirse en cada caso y constituye el aspecto crítico del proceso de difuminación [57] ya que determina la comprensión que el ordenador hace de los datos.

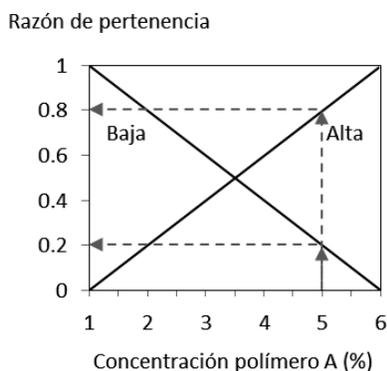


Figura 13.5. Ejemplo de un posible proceso de difuminación o fuzzyficación de la variable continua “concentración de polímero A en la formulación” llevado a cabo por los sistemas de lógica difusa para transformar la variable numérica en combinaciones de palabras con razones de pertenencia asociadas.

Las herramientas de inteligencia artificial que integran redes neuronales artificiales con sistemas de lógica difusa, combinan la capacidad de aprendizaje de las primeras con la representación de valores mediante palabras y razones de pertenencia de la lógica difusa [51, 58]. Los modelos elaborados con estas herramientas se transforman, de modelos en “caja negra” de difícil interpretación, a modelos en “caja gris” cuya salida es un conjunto de reglas escritas del tipo SI...ENTONCES. Estas reglas están constituidas por dos partes, una inicial que incluye lo/s input/s que explican determinado output, seguida de una segunda parte que describe las características del output, definidas mediante una palabra

y su correspondiente razón de pertenencia. El análisis del conjunto de reglas generado, permite alcanzar conocimiento cualitativo o semicuantitativo sobre el efecto de las variables de formulación y de proceso sobre las características de la formulación estudiada, de la misma manera que un cerebro humano realizaría esta tarea [59].

Estas herramientas permiten con gran flexibilidad la extracción de información a partir de extensas colecciones de datos incluso poco precisos, su modelización y la detección de tendencias consistentes o relaciones no lineales entre las variables que afectan a un proceso. El enunciado y la interpretación del conjunto de reglas, facilita su comprensión y la adquisición de conocimiento general [60-63].

13.5. Combinación de las Redes Neuronales Artificiales con Algoritmos Genéticos

Los algoritmos genéticos (GA) son herramientas de inteligencia artificial bioinspiradas, basadas en los principios biológicos básicos de la evolución [64]. Están diseñados para simular los procesos naturales de variación genética y selección natural de los individuos mejor adaptados. Como los sistemas biológicos, los algoritmos genéticos seleccionan la mejor solución a un problema planteado y por lo tanto, pueden emplearse en la optimización de distintos procesos farmacéuticos [27].

Si se combinan sistemas de ANN con algoritmos genéticos (Figura 13.6) es posible seleccionar, de entre un conjunto de posibles soluciones generadas aleatoriamente, aquellas cuyos resultados mejor se adapten a los atributos críticos de calidad (Critical Quality Attributes, CQAs) que se pretenden.

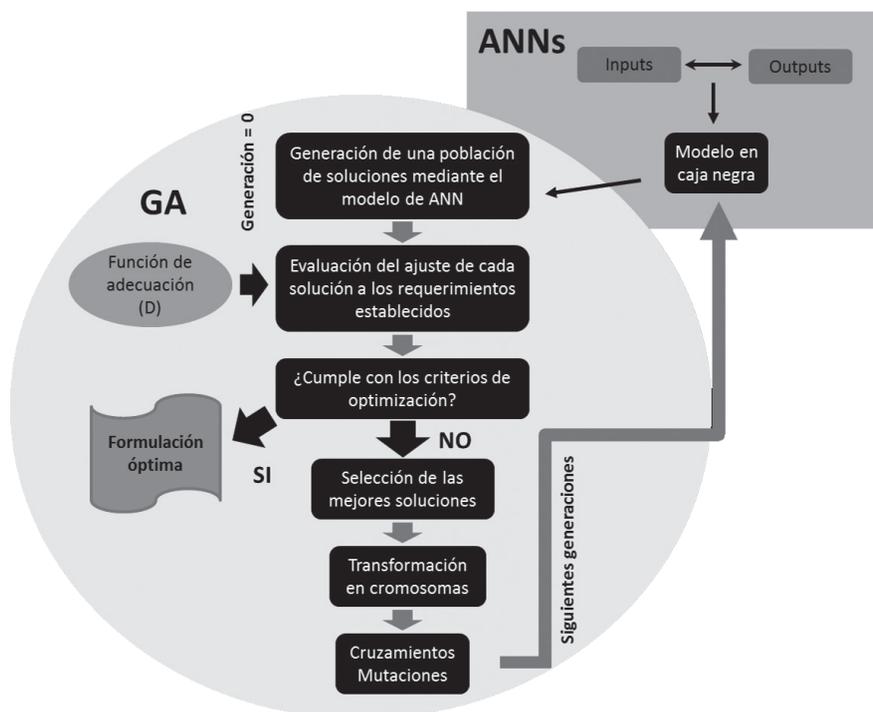


Figura 13.6. Etapas implicadas en la búsqueda de la combinación de variables óptima cuando se combinan redes neuronales artificiales y algoritmos genéticos.

La optimización de formulaciones farmacéuticas implica la resolución de problemas de naturaleza multivariante. Es necesario encontrar la mejor combinación de inputs (ingredientes y variables de proceso) posible para generar un producto que presente *simultáneamente* múltiples características (outputs) óptimas. Frecuentemente, las propiedades finales deseables en un producto responden a objetivos antagónicos y la optimización de la formulación requiere encontrar una solución de compromiso [48]. Por ejemplo, en el diseño de unos comprimidos de un fármaco para su cesión inmediata, es necesario encontrar la combinación adecuada de ingredientes y variables de proceso para obtener sistemas de buenas propiedades mecánicas y rápida liberación de fármaco. Sin embargo, la mejora en las propiedades mecánicas, por ejemplo mediante un incremento en la fuerza de compresión utilizada, produce simultáneamente un empeoramiento en la cesión de fármaco,

por lo que la obtención de un sistema óptimo requiere encontrar una solución de compromiso que asegure valores mínimos para ambos tipos de propiedades [64-65].

La combinación de redes neuronales artificiales y algoritmos genéticos se ha utilizado con éxito en el ámbito farmacéutico para el diseño optimizado de fármacos mediante establecimiento de relaciones estructura-actividad [66], la selección o producción de materias primas [67-68] adecuadas o el desarrollo de procedimientos analíticos mejorados [69]

Para la realización del proceso de selección de un óptimo existen diferentes requisitos indispensables: a) realizado el proceso de modelización, las posibles soluciones generadas por la red neuronal artificial deben seleccionarse en función de criterios previamente establecidos, para lo que es necesaria una definición numérica de la bondad de una solución al problema. A esto se le denomina “función de adecuación” (“*desirability function*”). Si el problema planteado implica la optimización de diversas características simultáneamente, es necesario generar una función de adecuación (d_i) para cada una de ellas y obtener una función global (D) conjunta que deberá ser maximizada durante el proceso de optimización. La función D tomará valores entre 0 (valores completamente diferentes de los aceptables) y 100 (todos los parámetros en el rango de valores deseables; b) las soluciones seleccionadas (soluciones parentales) son transformadas por el sistema informático en unidades lineales codificadas denominadas *cromosomas*, que al igual que el material biológico son susceptibles de reproducción con ligeras modificaciones; c) los cromosomas deben sufrir cruzamientos y mutaciones con el fin de generar nuevas poblaciones de soluciones al problema. Si se repite el proceso sucesivamente (>100 veces) es factible alcanzar una solución óptima ya que las combinaciones más adecuadas tienen mayor probabilidad de ser reproducidas [70-71].

En los últimos años diversas empresas como Intelligensys (Stokesley, UK), Neuralware (Carnegie, USA) or NeuroDimension (Gainsville, USA) han desarrollado programas comerciales que combinan ambas tecnologías para la modelización y optimización de procesos.

13.6. Caso de estudio: aproximación al desarrollo y optimización de capsulas de rifampicina para la vía oral mediante herramientas de IA

Para ilustrar el uso de estas tecnologías en el desarrollo, comprensión y optimización de formas farmacéuticas hemos seleccionado datos procedentes de un estudio de nanoencapsulación de un fármaco activo frente a tuberculosis en micelas poliméricas, ya publicados y discutidos en el artículo “Molecular implications in the nanoencapsulation of the anti-tuberculosis drug rifampicin with flower-like polymeric micelles” de Moretton y colaboradores [72]. Este tipo de investigación podría constituir el primer paso en el desarrollo de una nueva forma de dosificación para un fármaco ampliamente utilizado como la rifampicina, por ejemplo, nanopartículas derivadas de la encapsulación del fármaco mediante micelas poliméricas acondicionadas en cápsulas de gelatina dura. La Figura 13.7 muestra un posible diagrama de Ishikawa, que sería necesario analizar siguiendo la recomendación de la norma ICH Q8[4] para la puesta a punto de una formulación de este tipo que, aunque no extremadamente compleja, reúne un número importante de variables a tener cuenta durante las fases de desarrollo y producción.

En este desarrollo, como mínimo deberían determinarse las características del principio activo (API) (p.j. solubilidad, contenido en agua, propiedades cristalinas...), del polímero/s (estructura, peso molecular, solubilidad, concentración crítica micelar, temperatura crítica micelar), las condiciones del proceso de elaboración (equipos y variables en las fases de microencapsulación, mezclado, secado, llenado de cápsulas...) y acondicionamiento del producto. El experto en desarrollo debe establecer cuáles son los criterios de calidad, las variables críticas para garantizarla y definir una estrategia para su control. El programa de desarrollo de la formulación deberá establecer los atributos críticos de calidad (CQAs) o propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas adecuadas y determinar sus límites. Los CQAs están asociados tanto a APIs, como a polímeros y otros excipientes, productos intermedios y producto final.

En el trabajo señalado [72] se analizan las repercusiones que presentan las variaciones en las características estructurales de los polímeros tribloque

empleados (poly-epsilon caprolactona-polietilenglicol- poly-epsilon caprolactona, PCL-PEG-PCL) y su concentración sobre la capacidad de solubilización de rifampicina y la estabilidad de las micelas poliméricas. De su análisis debe derivarse la selección del polímero anfílico formador de las micelas y avanzarse en el establecimiento de la fórmula cuantitativa del producto.

En la Figura 13.7 aparecen en cajas sombreadas aquellos puntos del proceso sobre los que incide el estudio. Brevemente, se sintetizaron diversos polímeros con variedades de PEG y PCL de diferentes pesos moleculares. Se elaboraron sistemas micelares con los polímeros preparados a diferentes concentraciones (1-6%) y se determinaron parámetros dirigidos a establecer su capacidad de incorporación de fármaco, sus propiedades físico-químicas y sus características de estabilidad. Entre ellos, como ejemplo para ilustrar el uso de las tecnologías de IA hemos seleccionado dos como variables dependientes (outputs):

- El factor de solubilidad (f_s), definido como el cociente entre la solubilidad del fármaco en el sistema y su solubilidad en agua;
- La estabilidad de las micelas, representada por el porcentaje de solubilización de rifampicina que se conserva después de una semana de almacenamiento;

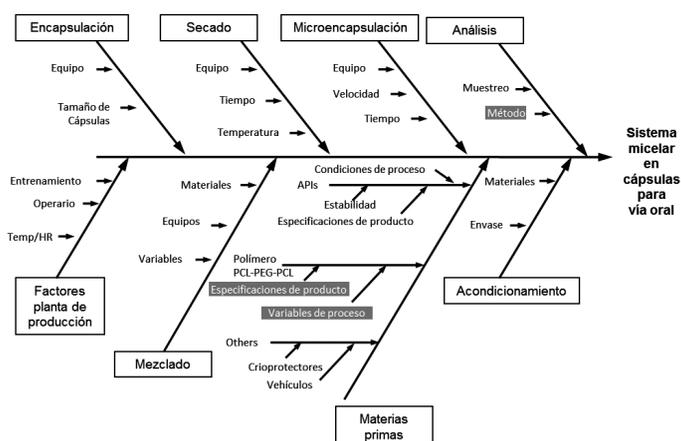


Figura 13.7. Diagrama de Ishikawa que identifica las potenciales variables con posible impacto sobre los sistemas micelares acondicionados en cápsulas de gelatina dura para administración oral de rifampicina.

A partir de estas consideraciones podemos construir la base de datos de la Tabla 13.1, en la que se recogen las tres variables independientes o inputs) estudiadas: peso molecular del PEG (3 niveles), peso molecular de PCL (10 niveles) y porcentaje de polímero en el sistema (3 niveles), así como las dos propiedades del sistema resultante seleccionadas como outputs.

Una vez identificados los inputs y outputs y elaborada la base de datos, siguiendo con la segunda etapa de las propuestas para un proceso de modelización, podemos plantear ciertas preguntas a las que intentaremos dar respuesta mediante la modelización con tecnologías de IA. Por ejemplo: ¿Qué implicaciones tiene la modificación del peso molecular de la PCL y el PEG en el proceso de formación de micelas que solubilizan rifampicina? ¿Cuáles son las características estructurales de los polímeros que condicionan la incorporación del fármaco? ¿Es la concentración de polímero un factor crítico en la inclusión de rifampicina? ¿Y en la estabilidad de las micelas cargadas? ¿Cuál sería la mejor combinación posible?

La tecnología combinada de redes neuronales artificiales y lógica difusa (programa utilizado FormRules v3.31 (Intelligensys Ltd, Stokesley, UK) ha permitido modelizar con éxito las dos variables simultáneamente y determinar si existe un efecto, simple o combinado, de las variables seleccionadas sobre la solubilización de la rifampicina y la estabilidad de los preparados. La evaluación de la calidad del modelo y su capacidad de predicción se llevó a cabo mediante los coeficientes de determinación (R_2) y los parámetros del ANOVA que permiten evaluar la existencia de diferencias significativas entre los valores experimentales y los predichos por el modelo (Tabla 13.2). La obtención de valores de coeficiente de determinación superiores al 75%, unido a valores de f superiores al valor crítico de f para los grados de libertad del modelo son indicativos de su buen ajuste y su elevada capacidad de predicción [51].

Tabla 13.1. Base de datos generada a partir del estudio de Moretton y colaboradores [72] en la que se recogen los valores de las variables objeto de estudio (Peso molecular de PCL, peso molecular de PEG y porcentaje de polímero en la formulación) y dos de las características de los sistemas producidos (el factor de solubilidad de fármaco y la solubilidad remanente tras una semana de almacenamiento, como parámetro indicativo de estabilidad del sistema).

Peso molecular PCL	Peso molecular PEG	[Polímero] (%p/v)	Factor de solubilidad (fs)	Solubilidad remanente 1 semana (%)
1050	6000	1	0.75	70
1050	6000	4	1.53	55
1300	10000	1	1.88	92
1300	10000	4	4.01	38
1300	10000	6	5.18	27
1450	6000	1	0.8	62
1450	6000	4	1.58	30
1500	20000	1	0.74	63
1500	20000	4	1.01	80
2550	6000	1	0.83	60
2550	6000	4	1.78	45
2600	10000	1	1.95	86
2600	10000	4	4.05	36
2600	10000	6	5.37	26
3700	10000	1	1.99	95
3700	10000	4	4.1	37
3700	10000	6	5.39	25
3800	20000	1	0.79	90
3800	20000	4	1.35	79
3800	20000	4	1.35	79
4500	10000	1	2.02	94
4500	10000	4	4.23	38
4500	10000	6	5.43	38
7850	20000	1	1.1	13
7850	20000	4	1.38	70

Tabla 13.2. Variables independientes que explican la variabilidad de cada uno de los parámetros seleccionados y parámetros indicativos de la calidad del modelo generado mediante FormRules v3.31. Se presentan en negrita las variables con mayor incidencia sobre el parámetro indicado.

	Factor de solubilidad (fs)	Solubilidad remanente (%) 1 semana
R ₂	99.53	78.57
f calculado	533.29	7.33
Grados de libertad	6 y 21	5 y 21
α	<0.01	<0.01
Variables independientes que explican las dependientes		
	Interacción PEG*[Polímero]	Interacción PCL*[Polímero] PEG

El modelo indica que las variaciones en el factor de solubilización de rifampicina se explican en un 99.53% en función del efecto combinado del peso molecular del PEG y la concentración de polímero en el sistema mientras que el peso molecular del PCL no tiene un efecto significativo sobre la capacidad de solubilización de las micelas.

Por el contrario, las variaciones observadas en la estabilidad del preparado se explican en un 78.57% en función de la interacción del peso molecular de PCL y la concentración de polímero (en negrita por la magnitud de la incidencia), junto al efecto significativo simple del peso molecular del PEG.

La lógica difusa permite, tras el proceso de difuminación de las variables, generar un conjunto de reglas (SI...ENTONCES) para cada output en función de los factores o inputs estudiados cuyas variaciones explican sus diferencias (Tabla 13.3). A modo de ejemplo, esta tabla presenta el conjunto de reglas generadas para el factor de solubilidad de la rifampicina.

Cada una de estas reglas es un mensaje que aporta información sobre el proceso. Su lectura debe hacerse de la siguiente manera. Por ejemplo, la regla número 1: SI el peso molecular del PEG empleado es bajo y la proporción de polímero empleada es baja ENTONCES el factor de solubilidad que conseguimos es bajo con una razón de pertenencia de 0.99 (el valor más alto entre los valores de solubilidad bajos).

El conjunto de reglas facilita la obtención de conclusiones generales y por lo tanto, la comprensión de la formulación y la respuesta a algunas de las preguntas planteadas en los párrafos anteriores.

Recordemos las preguntas planteadas respecto a la capacidad de solubilización de rifampicina en las micelas ¿Qué implicaciones tiene la modificación del peso molecular del PCL y el PEG en el proceso de formación de micelas que solubilizan rifampicina? ¿Cuáles son las características estructurales de los polímeros que condicionan la incorporación del fármaco? ¿Es la concentración de polímero un factor crítico en la inclusión de rifampicina?

Tabla 13.3. Conjunto de reglas generadas por el programa “FormRules 3.31” para el factor de solubilidad de rifampicina.

Regla	Peso molecular PEG	[Polímero] (%)		Factor de solubilidad (fs)	Razón de pertenencia
Submodelo 1					
1	BAJO	BAJO		BAJO	0.99
2	BAJO	ALTO		BAJO	0.69
3	MEDIO	BAJO	ENTONCES	BAJO	0.54
4	MEDIO	ALTO		ALTO	1.00
5	ALTO	BAJO		BAJO	0.97
6	ALTO	ALTO		BAJO	0.84

Si leemos el conjunto de reglas en su totalidad, podemos deducir fácilmente que: a) la modificación del peso molecular de PCL no tiene un efecto significativo sobre el factor de solubilidad; b) el incremento en la proporción de polímero incrementa la solubilización del fármaco y c) la interacción entre las variables peso molecular del PEG y la concentración de polímero es el factor crítico en la solubilización de rifampicina. La combinación más adecuada para obtener factores de solubilidad elevados con este tipo de sistemas, incorpora PEG de peso molecular medio y una alta proporción de polímero entre las ensayadas. Si, como en este caso, las variables con un efecto significativo son dos, los resultados pueden también presentarse simplemente mediante gráficos 3D como el que muestra la Figura 13.8.

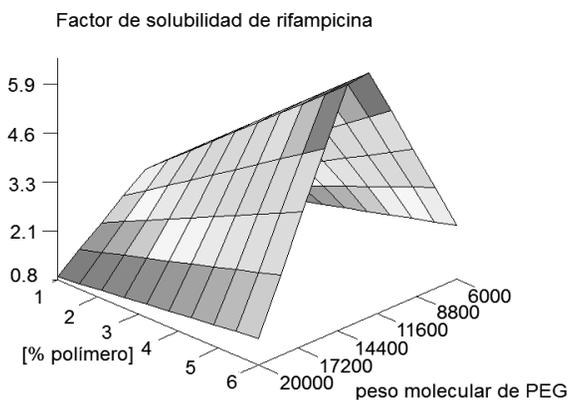


Figura 13.8. Efecto del peso molecular y la proporción de polímero en el sistema sobre el factor de solubilidad de rifampicina en los sistemas micelares.

Mediante este ejemplo podemos visualizar como, la combinación de ANN y lógica difusa permite modelizar datos difuminados previamente y establecer relaciones entre ellos. La ventaja de la difuminación de datos se transforma en una limitación, cuando se pretende predecir el resultado de una combinación de inputs concreta. Si el objetivo es optimizar una formulación, es decir encontrar la *mejor combinación posible* de variables, los resultados de este tratamiento pueden resultar poco definidos, especialmente cuando el número de variables es elevado. En estos casos puede recurrirse a la combinación de las ANNs con métodos de IA diseñados específicamente para procesos de selección, como los algoritmos genéticos.

Volviendo al ejemplo que nos ocupa, para optimizar la formulación de rifampicina deberemos seleccionar los pesos moleculares de PEG y PCL y la concentración de polímero adecuados para que proporcionen el mayor factor de solubilidad de fármaco y simultáneamente, la mayor estabilidad (mayor solubilidad remanente después de una semana).

El programa utilizado INFormv4.11 (Intelligensys Ltd, Stokesley, UK) que combina ANN y algoritmos genéticos permitió modelizar con éxito ambos parámetros. En este proceso de modelización hemos señalado las variables PEG y PCL como discretas ya que no es posible obtener polímeros de cualquier peso molecular, siendo preciso utilizar las variedades comerciales disponibles. Se seleccionó una red neuronal MLP de tres capas (capa de 3 inputs, capa intermedia y capa de outputs). Los datos de la Tabla 13.1 se dividieron en dos grupos, los destinados al entrenamiento de la red (*training data*) y un pequeño grupo de valores (en negrita en la Tabla 13.1) (*test data*) no incluidos en el proceso de obtención del modelo, cuya función es la evaluación del error. Las funciones de transferencia fueron sigmoideal asimétrica para la capa intermedia y lineal para la capa de salida. Los resultados que muestran la calidad del modelo se presentan en la Tabla 13.4.

Tabla 13.4. Parámetros indicativos de la calidad del modelo generado mediante INForm v4.11.

	Factor de solubilidad (fs)	Solubilidad remanente (%) 1 semana
R ₂ datos de entrenamiento	99.85	95.27
R ₂ datos de evaluación error	98.66	95.91
f calculado	206.86	6.02
Grados de libertad	16 y 21	16 y 21
α	<0.01	<0.01

El proceso de modelización llevado a cabo, introduciendo el peso molecular de PEG y PCL como variables discretas no permite representaciones gráficas 3D como la elaborada para el factor de solubilidad mediante ANN y lógica difusa (Figura 13.8).

Para el desarrollo de la formulación micelar, se podría definir un factor de solubilidad en función de la dosis terapéutica de rifampicina y una estabilidad mínima de las micelas para garantizar la adecuación del proceso de microencapsulación hasta la obtención de las micropartículas. La selección de un óptimo requiere en primer lugar, establecer una definición numérica de la bondad de una solución al problema mediante una “función de adecuación”. A modo de ejemplo, hemos definido las funciones de adecuación de la Figura 13.9, con la pretensión de que el sistema encuentre aquella combinación de variables que maximice el factor de solubilidad (adecuación del 100% cuando $fs > 3$) y cuya estabilidad sea también máxima, por lo que el porcentaje de solubilidad remanente no ha de ser en ningún caso inferior al 10 por ciento y preferiblemente sea superior al 40%.

En este caso, considerando ambas propiedades de igual importancia en el diseño de la formulación, tras el proceso de selección se obtiene como solución óptima la presentada en la Tabla 13.5 según la cual la formulación más adecuada en función de las funciones de adecuación establecidas, sería aquella cuyo polímero incorporase PEG 10000 y PCL 2550 y una proporción de polímero del 3.13%.

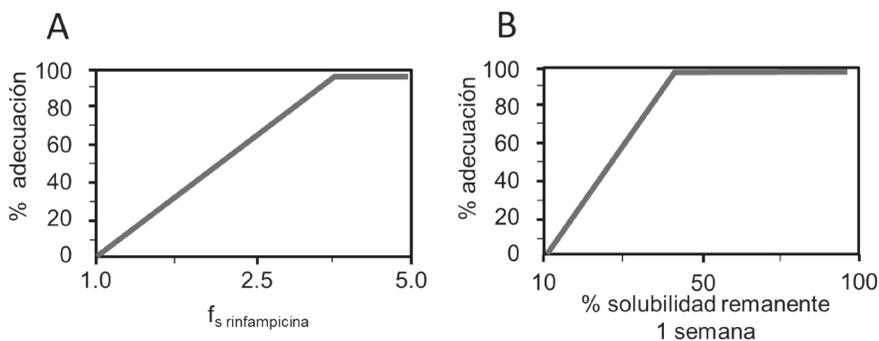


Figura 13.9. Ejemplo de funciones de adecuación para los parámetros, factor de solubilidad y porcentaje remanente de solubilidad tras una semana de almacenamiento.

Tabla 13.5. Selección de valores de entrada óptimos y salidas predichas por el modelo obtenidos tras el proceso de selección mediante algoritmos genéticos combinados con redes neuronales artificiales utilizando las funciones de aceptabilidad representadas en la Figura 13.9.

Entradas óptimas	Valor	Salidas predichas	Valor	% adecuación
Peso molecular PEG	10000	$f_{s\text{rinfampicina}}$	3.41	78.00
Peso molecular PCL	2550	% solubilidad remanente tras 1 semana	79.98	97.99
% polímero	3.13			

Para este tipo de formulación, la selección mediante las restricciones establecidas no alcanza una solución cuya adecuación sea del 100% en ambos parámetros, sino una solución de compromiso ya que la que más se ajusta a las condiciones mencionadas tendría un factor de solubilidad de 3.41 y mantendría una solubilidad de fármaco del 79.98% tras una semana de almacenamiento con porcentajes de adecuación del 78.00 y el 97.99%. Evidentemente, la selección está condicionada por los criterios de adecuación impuestos.

13.7. Perspectivas de futuro

Si tradicionalmente el diseño de formulaciones farmacéuticas ha sido una tarea compleja y difícil, en la que se implicaban numerosas variables,

las perspectivas futuras dirigidas a una medicina personalizada, con firme base biotecnológica, sitúan al investigador farmacéutico ante un panorama sin precedentes. Nuevos métodos de análisis que permiten determinar en tiempo real resultados tan complejos como secuencias biológicas o imágenes, plantean retos asociados al tratamiento de grandes bases de datos que integren una amplia variedad de tipos de registros.

El análisis de esos datos y la generación de nuevo conocimiento podrían resultar imposibles si paralelamente al diseño de nuevas técnicas de cuantificación, no introducimos métodos para su tratamiento, alternativos a los convencionales, que permitan la extracción de conclusiones generales como resultado del análisis conjunto de los datos.

Las tecnologías de inteligencia artificial disponibles en la actualidad (redes neuronales artificiales, algoritmos genéticos, lógica difusa, *Gene Expression Programming...*) y las que muy probablemente se diseñarán en el futuro deben ayudar al investigador en esta ardua tarea, permitiéndole integrar la información de las diferentes variables, comprender el resultado de un proceso, y en último término, predecir sus resultados en determinadas condiciones.

Como se describió en las secciones anteriores, las herramientas de inteligencia artificial ya han demostrado su utilidad para diversas aplicaciones en el ámbito farmacéutico, generando modelos al menos de la misma calidad o superior que las técnicas de modelado convencionales.

Las combinaciones de redes neuronales artificiales con algoritmos genéticos o sistemas de lógica difusa permiten, como ha intentado demostrarse a lo largo del capítulo, explicar y/u optimizar procesos multivariantes complejos, cuyas relaciones entre variables son de naturaleza no lineal. Son capaces de integrar variables de diferentes tipos (continuas, discretas...) en un único modelo e incluso procesar series de datos de diversos orígenes o incompletas. Además, son de gran versatilidad ya que permiten la implementación de datos de forma secuencial, a medida que se va disponiendo de ellos.

El análisis de la bibliografía sobre aplicaciones de las herramientas de inteligencia artificial al desarrollo farmacéutico, indica que a pesar de que en los últimos diez años el número de artículos se ha incrementado

notablemente, no es una metodología que haya recibido especial atención en este ámbito. Sin embargo, la situación económica actual y el panorama de competitividad creciente obligan a los expertos en formulación a desarrollos en tiempos record y dentro de una normativa compleja que exige considerar todas las variables que intervienen en la formulación. Las herramientas de IA permiten el manejo de espacios multidimensionales complejos de forma sencilla, sin necesidad de un conocimiento en profundidad de matemáticas o estadística y suponen una oportunidad para la mejora de los procesos farmacéuticos, como lo ha sido en otros muchos campos como el diseño de automóviles o frigoríficos.

Esperamos que la lectura de este capítulo introductorio haya servido para vencer la reticencia de los investigadores a utilizar las herramientas de inteligencia artificial, y les sirva de iniciación para abordar su empleo en el diseño e investigación de medicamentos.

13.8. Agradecimientos

La autora agradece colaboración de la Dra. M. Echezarreta López y P. Díaz-Rodríguez en la corrección del manuscrito y la financiación recibida del Ministerio de SAF 2012-39878-C02-01y la Xunta de Galicia (grupos de referencia competitiva Exp. 2012/045).

13.9. Bibliografía

- [1] R. Wehrlé, A. Stamm, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1994, 20, 141-146.
- [2] G.A. Lewis, D. Mathieu, R. Phan-Tan-Luu, *Pharmaceutical and experimental Design*. Marcel Dekker. New York. 1999.
- [3] W. Jiang, L.X. Yu, *Modern Pharmaceutical Quality Regulations: Question-based Review*. In "Developing solid oral dosage forms: pharmaceutical theory and practice. Y.Qiu, Y. Chen, L. Liu, G.G.Z. Zhang (Eds). Academic Press, New York, 2009, 885-901.
- [4] ICH Q8. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (2009) *Pharmaceutical Development Q8 (R2)*. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. Ultimaconsulta Octubre 2012.
- [5] T. García, G. Cook, R. Nosal, *J. Pharm. Innov.* 2008, 3, 60-68.

- [6] S. Zomer, M. Guptam, A. Scott, *J. Pharm. Innov.* 2010, 5, 109–118.
- [7] D.M. Kremer, B.C. Hancock, *J. Pharm. Sci.* 2006, 95, 517-29.
- [8] J. Siepmann, F. Siepmann, *Int. J. Pharm.* 2008, 364, 328-343.
- [9] M. Gibson, *Product optimization In: Pharmaceutical preformulation and formulation 2nd Ed.* M.Gibson(Ed) Informa Healthcare, New York. 2009, 289-324.
- [10] P.D.Lunney, R.P. Cogdill, J.K. Drennen, *J. Pharm. Innov.*2008, 3,188-203.
- [11] B. Singh, M. Dahiya, V. Saharan, N. Ahuja, *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 2005, 22, 215-293.
- [12] B. Singh, R. Kumar, N. Ahuja, *Crit. Rev. Ther. Drug. Carr. Syst.* 2005, 22, 27-105.
- [13] K. Takayama, J. Takahara, M. Fujikawa, H. Ichikawa, T. Nagai, *J. Control. Release* 1999, 62, 161-170.
- [14] E.A. Colbourn, R.C. Rowe, *Future Med. Chem.* 2009, 1, 713-726.
- [15] A. Krenker, J. Bešter, A. Kos, *Introduction to the Artificial Neural Networks In: Artificial Neural Networks - Methodological Advances and Biomedical Applications*, K. Suzuki (Ed). 2011, 1-18.
- [16] N. Hartnell, N.J. MacKinnon, *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 2003, 60, 1908-1909.
- [17] J. Shiraishi, Q. Li, D. Appelbaum, K. Doi, *Semin. Nucl. Med.* 2011, 41, 449-62.
- [18] H. Ichikawa, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003, 55, 1119-1147.
- [19] S.J. Russell, P. Norvig, *Artificial Intelligence: A Modern Approach (2nd ed.)*, Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall, USA. 2003.
- [20] R.C. Rowe, R.J. Roberts, *Intelligent Software for Product Formulation*, Taylor & Francis, London. 2005.
- [21] M.Wesolowski, B. Suchacz, *J. AOAC. Int.* 2012, 95, 652-668.
- [22] K. Takayama, M. Fujikawa, T. Nagai, *Pharm. Res.* 1999, 16, 1-6.
- [23] E.A. Colbourn, R.C. Rowe, *Neural computing and pharmaceutical formulation. In: Encyclopaedia of pharmaceutical technology*, J.Swarbrick & J.C. Boylan (Eds), Marcel Dekker, New York. 2005.
- [24] R.J. Erb, *Pharm. Res.* 1993, 10, 165-170.
- [25] Y. Sun, Y. Peng, Y. Chen, A.J. Shukla, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2003, 55, 1201-1215.
- [26] M. Rafienia, M. Amiri, M. Janmaleki, A. Sadeghian, *Appl. Artif. Intell.* 2010, 24, 807-820.
- [27] R.C. Rowe, R.J. Roberts, *Pharm. Sci. Technol. Today* 1998, 1, 200-205.
- [28] K. Takagaki, H. Arai, K. Takayama, *J. Pharm. Sci.* 2010, 99, 4201-4214.
- [29] D. Leonardi, C.J. Salomón, M.C. Lamasa, A.C. Olivieria, *Int. J. Pharm.* 2009, 367, 140-147.
- [30] H.I. Labouta, L.K. El-Khordagui, A.M. Molokhia, G.M. Ghaly, *J. Pharm. Sci.* 2009, 98, 4603-4615.
- [31] H.S.M. Ali, N. Blagden, P. York, A. Amani, T. Brook, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009, 37, 514-522.
- [32] S. Agatonovic-Kustrin, B.D. Glass, M.H. Wisch, R.G. Alany, *Pharm, Res.* 2003, 20, 1760-1765.
- [33] B.D. Glass, S. Agatonovic-Kustrin, M.H. Wisch, *Curr. Drug Disc. Technol.* 2005, 2, 195-201.
- [34] H. Wei, F. Zhong, J. Ma, Z. Wang, *J. Dispersion Sci. Technol.* 2008, 29, 319-326.
- [35] M. Gasperlin, F. Podlogar, R. Sibanc, *J Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2008, 11, 67-76.
- [36] M. Guo, G. Kalra, W. Wilson, Y. Peng, L.L. Augsburg, *Pharm. Technol. North America* 2002, 26, 44-60.

- [37] Y. Lee, A. Khemka, J. Yoo, C.H. Lee, *Int. J. Pharm.* 2008, 351, 119-126.
- [38] S. Agatonovic-Kustrin, M. Zecevic, L.J. Zivanovic, I.G. Tucker, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 1998, 17, 69-76.
- [39] S. Agatonovic-Kustrin, V. Wu, T. Rades, D. Saville, I.G. Tucker, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000, 22, 985-992.
- [40] M. De Matas, Q. Shao, C.H. Richardson, H. Chrystyn, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2008, 33, 80-90.
- [41] M. De Matas, Q. Shao, V.L. Silkstone, H. Chrystyn, *J. Pharm. Sci.* 2007, 96, 3293-3303.
- [42] D.G. Fatouros, F.S. Nielsen, D. Douroumis, L.J. Hadjileontiadis, A. Mullertz, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2008, 69, 887-898.
- [43] T.A. Andrea, H. Kalayeh, *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2824-2836.
- [44] S. Qiao, C. Tang, H. Jin, J. Peng, D. Davis, N. Han, *Appl. Intell.* 2010, 32, 346-363.
- [45] X. Zhou, S. Chen, B. Liu, R. Zhang, Y. Wang, P. Li, Y. Guo, H. Zhang, Z. Gao, X. Yan, *Artif. Intell. Med.* 2010, 48, 139-152.
- [46] Z. Su, K. Khorasani, *IEEE Trans Ind Electron.* 2001, 48, 1074-1086.
- [47] S. Lawrence, C.L. Giles, A.C. Tsoi, What Size Neural Network Gives Optimal Generalization? Convergence Properties of Backpropagation. (1996) University of Maryland Technical Report CS-TR-3617 (<http://clgiles.ist.psu.edu/papers/UMD-CS-TR-3617.what.size.neural.net.to.use.pdf>). (Ultima consulta Octubre 2012).
- [48] S. Agatonovic-Kustrin, R. Beresford, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2000, 22, 717-727.
- [49] S. Agatonovic-Kustrin, R.G. Alany, *Pharm. Res.* 2001, 18, 1049-1055.
- [50] A.P. Plumb, R.C. Rowe, P. York, M. Brown, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2005, 25, 395-405.
- [51] Q. Shao, R.C. Rowe, P. York, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2006, 28, 394-404.
- [52] Q. Shao, R.C. Rowe, P. York, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2007, 31, 129-136.
- [53] J. Gago, M. Landín, P.P. Gallego, *J. Plant. Physiol.* 2010, 167, 1226-1231.
- [54] J.G. Taylor, *Neural networks and their applications*. J. G. Taylor (Eds) John Wiley & Sons Ltd. England. 1996.
- [55] A.D. Woolfson, M.L. Umrethia, V.L. Kett, R.K. Malcolm, *Int. J. Pharm.* 2010, 388, 136-143.
- [56] L. Zadeh, *Inform. Contr.* 1965, 8, 338-353.
- [57] Q. Chen, A.E. Mynett, *Ecol. Model.* 2003, 162, 55-67.
- [58] V. Adriaenssens, B. De Baets, P.L.M. Goethals, N. De Pauw, *Sci. Total. Environ.* 2004, 319, 1-12.
- [59] R. Babuska, *Fuzzy modeling for control*, In: *International Series in Intelligent Technologies*. R. Babuska (Ed.) Kluwer Academic Publishers, Massachusetts. 1998, 1-8.
- [60] M. Setnes, R. Babuska, H.B. Verbruggen, *IEEE Trans, Syst, Man Cybern, Part C-App. Rev.* 1998, 28, 165-169.
- [61] J.S. Yuan, D.W. Galbraith, S.Y. Dai, P. Griffin, N. Jr. Stewart, *Trends Plant Sci.* 2008, 13, 165-171.
- [62] M. Landin, R.C. Rowe, P. York, *Eur. J. Pharm. Sci.* 2009, 38, 325-331.
- [63] J. Gago, M. Landín, P.P. Gallego, *Plant Sci.* 2010, 179, 241-249.
- [64] H.M. Cartwright. *Applications of Artificial Intelligence in Chemistry*. Oxford University Press, Oxford. 1993.
- [64] M.M. Leane, I. Cumming, O.I. Corrigan, *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2003, 4, E26.

- [65] P. Díaz-Rodríguez, M. Landín, *Int. J. Pharm.* 2012, 433, 112-118.
- [66] B.J. Neely, S.V. Madihally, R.L. Robinson Jr., K.A. Gasem, *J. Pharm. Sci.* 2009, 98, 4069-84.
- [67] S.S. Godavarthy, K.M. Yerramsetty, V.K. Rachakonda, B.J. Neely, S.V. Madihally, R.L. Robinson Jr., K.A.M. Gasem. *J. Pharm. Sci.* 2009, 98, 4085-4099.
- [68] H.Valizadeh, M. Pourmahmood, J.S. Mojarrad, M. Nemati, P. Zakeri-Milani, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2009, 35, 396-407.
- [69] Z. Xiaobo, Z. Jiewen, M.J Povey, M. Holmes, M. Hanpin, *Anal. Chim. Acta* 2010, 667, 14-32.
- [70] M. Mitchell, *An introduction to genetic algorithm.* The MIT Press, Mitchell, E. (Eds) Massachussets, 1998.
- [71] T.J. Glezakos, G.Moschopoulou, T.A.Tsiligiridis, S. Kintzios, C.P. Yialouris, *Comput. Electron. Agric.* 2010, 70, 263-275.
- [72] M.A. Moreton, R. J. Glisonia, D. A. Chiappetta, A. Sosnik, *Colloids Surf. B Biointerfaces* 2010, 79, 467-479.