

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

1.1. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Los medicamentos son productos químicos utilizados terapéuticamente para aliviar o curar una enfermedad. Un medicamento está formado por un componente activo, que es el agente químico que trata la enfermedad, y por excipientes, que sirven de conductores del componente activo.

Antes de que un medicamento pueda ser producido se necesita un modo para poder administrarlo. Los distintos métodos de dosificación incluyen tabletas, cápsulas, inyectables, líquidos orales y semisólidos (ungüentos y pastas).

Las características buscadas en un fármaco pueden ser muy variadas, como por ejemplo:

- En las tabletas se puede buscar una eficacia de encapsulado máxima, minimizar la irritación del estómago o minimizar el tiempo de liberación del fármaco.
- Los jarabes se combinan con sabores y otros componentes para enmascarar su sabor y prevenir irritación en la garganta.
- Una crema puede necesitar ser espesada o contener un componente que facilite su absorción a través de la piel.

Para hallar estas características, el fármaco pasa por un estudio previo en un laboratorio. En el laboratorio se realizan una gran cantidad de experimentos siguiendo una metodología de Diseño de Experimentos (DOE). El objetivo del DOE es proporcionar la máxima cantidad de información con un coste mínimo (ahorrar tiempo, dinero, personal y material experimental). En estos experimentos, el número de variables suele ser considerable, así como el número de respuestas que se estudian.

En los experimentos, el farmacéutico elige algunas variables de entrada para obtener características óptimas del medicamento (salidas). Algunas variables de entrada podrían ser la velocidad de la turbina de mezclado, el tipo de secado, la proporción de talco, etc. Con estas variables se obtiene para cada combinación una variante del medicamento con distintas características. Para cada variante de medicamento se mide algunos parámetros o respuestas como pueden ser la eficacia de encapsulación, el tiempo de liberación del fármaco, el diámetro de la pastilla, la fragilidad, el valor Haussner, etc.

En definitiva, se realizan estudios que nosotros denominaremos de optimización de fármacos y que engloban a una multitud de ensayos diferentes. El objetivo de dichos ensayos es intentar determinar el nivel apropiado de las variables de entrada en el sistema con el objetivo de obtener una respuesta adecuada (la cual se intentará en algunos casos maximizar, minimizar o alcanzar a un valor nominal).

Existen distintas técnicas para realizar un análisis de optimización en este tipo de contexto. Una de estas técnicas es el RSM (Response Surface Methodology), la cual permite realizar una búsqueda dirigida a través de la estimación de una superficie de respuesta. Aunque esta técnica ha mostrado su aplicabilidad en varios campos, su uso en sistemas con múltiples respuesta, como es nuestro caso, es limitado.

En un análisis de optimización donde intervienen diferentes respuestas, un método que se puede aplicar para obtener los valores de los niveles más adecuados es realizar una regresión lineal con los datos obtenidos mediante el DOE. Esta técnica es aplicada de manera intensiva en los procesos de optimización de fármacos. Sin embargo, tiene el inconveniente de necesitar de gran cantidad de cálculos, con la consiguiente probabilidad de cometer un error. Además, requiere de un dominio adecuado de la estadística y matemáticas.

Esta situación se nos plantea desde el Grupo de Investigación “Sistemas de Liberación Controlada de Medicamentos”, CTS214 del Plan Andaluz de Investigación (PAI) del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Sevilla, con quien el Grupo de Investigación “Organización Industrial” - TEP 134 del

PAI Departamento de Organización Industrial y Gestión de Empresas - mantiene una estrecha relación de colaboración desde hace años.

Analizado el problema planteado se le sugirió experimentar con una Red Neuronal (RN), como alternativa al empleo de herramientas de regresión. Dicho planteamiento se ha explicitado en una serie de objetivos que se formulan en la siguiente sección.

1.2. OBJETIVOS

El objetivo general del proyecto es la optimización de los fármacos mediante la ayuda de una red neuronal. Para ello se trata de determinar el valor de ciertas variables de entrada con el objeto de obtener características “óptimas” del medicamento (salidas). Para realizar este proyecto empleando una red neuronal será necesario entrenarla con datos provenientes de experimentos realizados en un laboratorio.

La capacidad de predicción de una red neuronal dependerá del número de datos con el que se ha entrenado. Sin embargo, el número de experimentos realizados en el desarrollo de un medicamento normalmente es bajo debido a que dichos experimentos tienen un elevado coste y se requiere mucho tiempo para determinar todas las respuestas para cada variante del fármaco. Además, la validación de una red neuronal también necesita una serie de experimentos distintos de los empleados en su entrenamiento. El número de experimentos suele estar en torno a diez o quince que se tendrá que dividir en dos grupos: uno para entrenar la red y otro para validarla.

Aunque el problema de la falta de experimentos para entrenar la red neuronal no se puede remediar, se buscó un método para al menos mejorar este problema: entrenar la red neuronal con todos los datos disponibles y validar la red mediante otro método, la técnica de remuestreo con reposición de *bootstrap*, evitando así la necesidad de apartar algunos experimentos para la validación.

Para llevar a cabo la optimización de fármacos empleando redes neuronales ha sido necesario abordar diferentes objetivos específicos que a continuación se detallan:

- 1) Estudiar el estado del arte referente a las RN, con el objetivo de buscar el tipo de RN más adecuada al problema planteado.
- 2) Estudiar el método *Bootstrap* para aplicarlo como método de validación de las redes neuronales para evitar así la necesidad de dividir los datos para entrenar y validar las RN.
- 3) Con el objeto de poder determinar el comportamiento y la utilidad de las RN, se han diseñado unos experimentos. Dichos experimentos se dividen en dos partes. Experimentos obtenidos de una batería de problemas del Laboratorio de Técnicas Farmacéuticas de la Facultad de Farmacia de Cluj-Napoca, Rumanía [1], [2], [3]. Y por otra parte un experimento real, en el que se han tomado datos de laboratorio aportados por el Grupo de Investigación en Sistemas Avanzados de Liberación Controlada y se han procesado, con el objeto de optimizar diferentes respuestas según sus indicaciones y preferencias.
- 4) Diseñar e implementar una herramienta Software capaz de automatizar el proceso de optimización. Una vez estudiada la tipología de RN y tipo entrenamiento y validación, se ha pensado en diseñar una herramienta pensada en la optimización de los datos directamente obtenidos mediante DOE en el laboratorio.

1.3. CONTENIDO DEL PROYECTO

El proyecto consta de ocho capítulos y un apartado donde se incluye la bibliografía consultada.

Este proyecto comienza con una introducción a las redes neuronales en el capítulo 2. Aquí se muestra el modelo de una neurona y las distintas arquitecturas de redes neuronales y algoritmos de entrenamiento.

El estudio de las redes neuronales continúa en los dos apartados siguientes: primero se explica el perceptrón en el capítulo 3 para a continuación estudiar el perceptrón multicapa en el siguiente apartado.

En el capítulo 5 se aborda el método de remuestreo con reposición de bootstrap. Se comienza con una introducción de la distribución de población y se continúa con una explicación de la distribución de muestreo de bootstrap.

A continuación, en el capítulo 6, se evalúa el uso de las redes neuronales en la optimización de fármacos. Primero se determina la arquitectura de la red neuronal óptima para cada problema comprobando los resultados obtenidos de diferentes arquitecturas. Una vez hallada la arquitectura adecuada se realizan otros experimentos variando el método de validación de la red neuronal. Por último se realiza un experimento de optimización de un fármaco.

En el capítulo 7 se muestra detalladamente la aplicación que se creó con el objetivo de optimizar fármacos mediante redes neuronales facilitando la labor del investigador.

Finalmente en el capítulo 8 se extraen conclusiones y se apuntan futuras líneas de trabajo.