

SISTEMAS DE EXPERTO GALÉNICOS

04 de mayo de 2015

De la galénica tradicional a la galénica virtual:
El papel de los sistemas de experto en la tecnología
farmacéutica

Dra. Encarna García Montoya

Discurso de entrada a la Reial Acadèmia de
Farmàcia de Catalunya, Barcelona.





Reconocimiento – NoComercial – Compartirlgual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original.

Sistemas de experto galénicos

PRÓLOGO

Excelentísimo Señor Presidente,

Excelentísimas Señoras y Señores Académicos,

Autoridades, señoras y señores,

Amigas y amigos,

Fue un honor para mí que el Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Farmacia me comunicara que había sido aceptada como Académico Correspondiente de la distinguida institución, tanto por la responsabilidad que ello implica como por la distinción y honor que supone pertenecer a la Real Academia de Farmacia de Cataluña. De manera muy especial quiero agradecer a los tres académicos que tuvieron a bien proponer mi candidatura a elección. En primer lugar, al Dr. Josep Maria Suñé Negre, maestro y amigo de la mayoría de farmacéuticos de Barcelona, por haberme brindado la oportunidad de aprender y crecer en su grupo de trabajo desde antes de acabar mi licenciatura, por ser mi mentor y un profesional a imitar, también agradecer a los Dres. Jaume Piulats y Pere Berga, por la confianza en mi persona al formular su propuesta de solicitud de mi ingreso como académico correspondiente en esta noble institución. Espero y deseo poder desarrollar una tarea provechosa que contribuya al prestigio y reconocimiento de la institución.

Seguidamente también me gustaría destacar en este capítulo de agradecimientos previos a otro académico ilustre al Dr. Ramón Salazar Macián, por integrarme en sus tertulias como amiga, y porque creo es un ejemplo a seguir por su entusiasmo por nuestra profesión y por mantenernos al día con sus tratados de Tecnología Farmacéutica.

Tampoco quiero olvidarme de mis primeros compañeros de AEFI que no siendo más que una farmacéutica novata me aceptaron en su grupo, no teniendo a mi favor más que ganas de trabajar e ilusión, un abrazo a todos vosotros y gracias por aceptarme tal cual.

En la misma línea agradecer a los compañeros del departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica y especialmente a los de la Unidad de Tecnología

Farmacéutica su apoyo y afecto, durante estos años. Mi reconocimiento a todos los que me han acompañado a lo largo de mi carrera como farmacéutica y docente y que me siguen apoyando hoy día, porque me tuvieron en cuenta cuando fui una eterna becaria y también después por todos los puestos docentes por los que he pasado, ya que gracias a todos pude crecer personalmente y aún ahora sigo creciendo. Coloma un abrazo allá donde estés.

Por otra parte me gustaría nombrar a todos mis compañeros y amigos del Servei de Desenvolupament del Medicament, a los que estuvieron y se fueron, y a los que volvieron, y están, y sobre todo a los que vuelven cada año a las cenas de navidad, un abrazo familia.

Sería injusta si no nombrara a los correctores “voluntarios” de este trabajo, Josep M^a, Ajo, Pili, M^a Jesús y muy especialmente a Cristina Silva, quien me ha ayudado mucho más de lo que implicaba su beca. Mi reconocimiento a todos ellos.

No quiero acabar sin agradecer a tantos y tantos amigos que me habéis acompañado, animado y ayudado a ser feliz, algunos de los cuales estáis aquí y os lo agradezco porque una persona no sólo es estudio, trabajo o profesión, en mi caso es familia, es teatro, es San Salvador, es risoterapia, etc. etc., todos sois muy importantes para mí, no lo olvidéis.

También deseo agradecer públicamente a mis hermanos y particularmente a mis padres, Cristóbal y Lola, su apoyo incondicional y que sean como son y que hayan inculcado a sus cuatro hijos el esfuerzo, el afán de superación y la ambición positiva. De verdad, quiero ser como vosotros, una buena persona.

David y Núria, disculpadme todo el tiempo que os he escatimado y escatimaré, no en vano, quiero hacer constar que nunca olvidaré que mi hija jugaba a escribir su tesis ya a los 4 años, a la par que yo escribía la mía, sabed que estoy aquí también por y con vosotros.

Por otra parte el hecho de presentar este discurso en un entorno tan emblemático como el del Antiguo Hospital de la Santa Creu, precisamente en el espacio que ocupaba su Farmacia, ha facilitado que quienes me están acompañando hoy y no habían tenido la oportunidad de conocerlo antes, puedan compartirlo con el resto de académicos.

Quiero reconocer que tras mucho meditar el tema de mi discurso, he decidido dedicarlo a aspectos galénicos debido a mi formación particularmente dedicada a la tecnología farmacéutica, siempre con una mirada puesta en las nuevas tecnologías, como saben los que conocen mi trayectoria profesional. Todo ello me ha motivado a profundizar en un ámbito que hasta el momento no se ha tratado en previos discursos como son la aplicación de los denominados sistemas de experto a la tecnología farmacéutica. El título del discurso es:

DE LA GALÉNICA TRADICIONAL A LA GALÉNICA VIRTUAL:

EL PAPEL DE LOS SISTEMAS DE EXPERTO EN LA TECNOLOGIA FARMACÉUTICA

Reiterando el honor que representa para mí, mi presencia en esta tribuna y, con el permiso del Excelentísimo Señor Presidente, a continuación pasaré a cumplir el encargo que se me ha hecho.

INTRODUCCIÓN

Hacer las cosas bien y a la primera, es una de las primeras consignas que aprendí cuando empecé a trabajar en el área de la calidad y creo que se puede afirmar que es un supuesto todavía vigente. Cualquier medicamento del mercado tiene que haber fijado sus especificaciones de calidad desde fases muy tempranas de desarrollo, es decir, antes de la formulación. Una cuestión ¿cuántas veces se ha conseguido tener la formulación correcta a la primera?. ¿Cuántas referencias se necesitan para llegar a una fórmula que pueda ser comercializada (10, 100, 1000)?. Entonces, ¿es posible aplicar este axioma del bien y a la primera, también, a la Tecnología Farmacéutica?.

Actualmente el desarrollo de formas farmacéuticas se enfatiza en: obtenerlas en un tiempo de desarrollo corto, en reducir sus costes y en una mejora del propio proceso de diseño. Cuando se entrega al técnico galénico una molécula viable se pone en marcha la fase de laboratorio, para tras una serie de ensayos (y bastantes pruebas) posteriormente pasar a la de planta piloto hasta llegar a la escala comercial o industrial. La fase de laboratorio se utiliza para determinar las propiedades físicas y químicas de un fármaco, la forma farmacéutica deseada y sus atributos críticos. A escala piloto, se realiza el diseño de experimentos para obtener una comprensión detallada de las etapas del proceso y generar datos para el escalado y fabricación industrial posterior. En esta etapa se determina el diseño preliminar y los criterios o especificaciones finales. A continuación se pone en marcha el control y revisión de este diseño, y esta información relativa a la fabricación se utilizará para los estudios de mejora y resolución de problemas posteriores. Está claro que las tres fases (laboratorio, piloto e industrial) deben estar muy relacionadas (Figura 1) y necesitan de intercambio de información, por ejemplo, la información generada en la escala de laboratorio se puede utilizar a posteriori para la mejora de la fabricación, por consiguiente, los problemas identificados en la etapa de fabricación industrial se comunican al laboratorio para que se puedan identificar las causas raíz y se desarrollen medidas para evitar problemas similares en desarrollos futuros (Zhao, 2006).

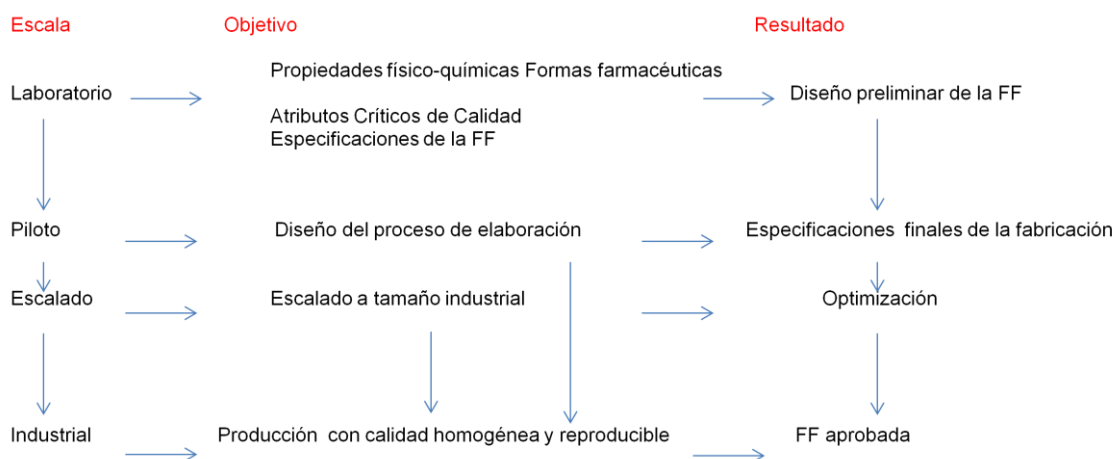


Figura 1: Interrelaciones entre las escalas de desarrollo de las formas farmacéuticas.

Así, pues, se puede asumir que el desarrollo farmacéutico de productos es información y un proceso de conocimiento. Hasta ahora este conocimiento creado a partir del aprendizaje del proceso en el laboratorio se ha compilado en diferentes formas: en informes en papel, en datos electrónicos y en experiencia de desarrollo. Últimamente, el

uso de las nuevas tecnologías analíticas de proceso (PAT) ha facilitado a los científicos adquirir una mejor comprensión de los fenómenos químicos y físicos. Pero lamentablemente hay mucho más conocimiento e información disponible que queda oculto en estos desarrollos, y que se podría gestionar a partir de sistemas de software que serán capaces de gestionar más y mejor la información extraída de la experimentación y podrían ayudar a una toma de decisiones más eficiente y efectiva. Estos softwares son los sistemas expertos. (Zhao, 2006).

Volvamos al inicio; el objetivo de la tecnología farmacéutica es el diseño de formas de dosificación química, física y biológicamente estables durante un período de tiempo prolongado. Con el fin de lograr una buena calidad de la forma de dosificación, la preparación debe hacerse bajo estrictas condiciones de desarrollo. Se trata, pues, de hacer una adecuada selección de los excipientes y de las tecnologías de preparación, que son factores clave en la formulación de los medicamentos. (Salazar, 2004).

El enfoque algorítmico clásico del desarrollo galénico requiere una recopilación de los conocimientos derivados de diversas disciplinas, con el propósito de comprender todos los aspectos de la acción de los fármacos y de las interacciones entre fármacos y excipientes. Con este conocimiento es posible garantizar una optimización efectiva de la forma de dosificación. No obstante, un inconveniente es el gran número de variables que rigen el proceso de formulación y que se van a procesar, o peor aún, que no todas las variables que rigen el proceso de formulación hayan sido identificadas y estudiadas por completo. Así, parece claro que el análisis tradicional del proceso de formulación suele sufrir del exceso de datos o, por el contrario, de la falta de datos.

El desarrollo de productos farmacéuticos no dispone todavía de teorías universales que describan las interacciones y las relaciones entre los excipientes y la formulación de fármacos. Es por eso que las reglas generales y la experiencia humana siguen siendo tan importantes para la búsqueda de la fórmula óptima. No obstante, en el contexto actual, se plantea la utilidad de sistemas expertos que presten ayuda para la comprensión de las relaciones complicadas y no lineales que gobiernan muchos factores claves en la formulación de los productos farmacéuticos. Estos sistemas pueden operar bajo supervisión de personas expertas, cuyo papel sería entonces la decisión, de apoyar o no, lo que sugiere el sistema, en lugar de ocuparse de la totalidad del proceso. Luego, la modelización empírica parece ser una alternativa lógica. Entre las herramientas para el modelado empírico, las redes neuronales destacan por ser las más comunes y eficaces. No obstante, el camino ha sido largo, habiéndose llegado paso a paso a la situación actual. (Mendyk et al, 2005; 2006; 2007).

En esta disertación vamos a viajar por la historia de estos sistemas expertos que se han aplicado al desarrollo farmacéutico.

SISTEMAS DE EXPERTO: DEFINICIÓN

Un sistema de experto es un sistema que convierte el conocimiento de una persona experta sobre un tema específico en un código de software. Este código se puede combinar con otros códigos (basados en el conocimiento de otros expertos o normas o reglas regulatorias) y se utiliza para responder a las preguntas (consultas) presentadas a través de una computadora.

Un sistema experto se fundamenta en una base de conocimientos y un conjunto de reglas que emulan el pensamiento de un humano experto en un dominio determinado para resolver problemas en ese dominio, en las que para su resolución normalmente tendría que consultarse una o varias personas expertas. (Cai y Xu, 2006; Rowe y Roberts, 1998a, 1998b).

Con los sistemas expertos se busca una mejor calidad y rapidez en las respuestas dando así lugar a una mejora de la productividad y eficiencia en la resolución del problema. Los sistemas expertos son una aplicación tradicional y/o un subcampo de la inteligencia artificial (AI).

COMPONENTES DE LOS SISTEMAS DE EXPERTO

Los sistemas de experto por lo general constan de tres partes (ver figura 2) o componentes principales:

- Una interfaz, un monitor y un teclado, que permite 2 vías de comunicación entre el usuario y el sistema.
- Un conocimiento básico, donde se almacena todo lo referente al dominio: base de conocimiento y base de hechos.
- Un motor de inferencia (son las reglas de la lógica que rigen la forma en que la información se aplica) que interpreta el problema presentado en contra de las reglas y la lógica de la información almacenada en la base de conocimientos. El motor de inferencia extrae y manipula el conocimiento para resolver los problemas. Normalmente se expresa en un lenguaje natural, habitualmente el inglés.

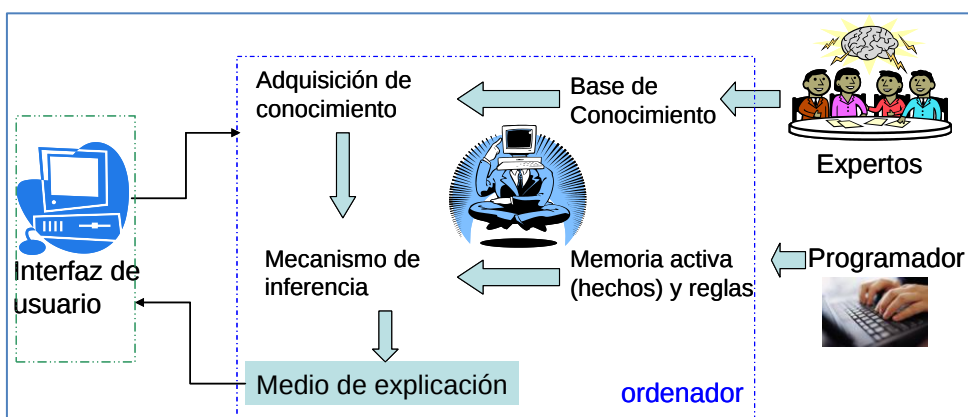


Figura 2: Los tres componentes del sistema de experto: interfaz de usuario, base de conocimiento y mecanismo de inferencia.

Los primeros sistemas expertos fueron desarrollados utilizando lenguajes convencionales tales como Pascal, Basic y C++, que tienen la ventaja de ser de amplia aplicación y una total flexibilidad para crear las estrategias de control y de inferencia. Otros programas que

se usan más específicamente son también FORTRAN, LISP y PROLOG, F-CAD. Aunque no necesariamente debe saberse programar o ser un experto informático para desarrollar un sistema de experto, hoy existen plataformas que facilitan esta programación (Ruiz-Mezcua et al, 2011).

¿POR QUÉ UTILIZAR UN SISTEMA EXPERTO?

Hay diferentes respuestas pero la mayoría se centran en lograr resultados correctos en un mínimo tiempo, lo cual se puede traducir también en obtener una reducción de tiempos de desarrollo, reducción de costes o mejoras de los procesos. Por ejemplo:

1. Con la ayuda de un sistema experto, personas con poca experiencia pueden resolver problemas que requieren un "conocimiento formal especializado".
2. Los sistemas expertos pueden obtener conclusiones y resolver problemas de forma más rápida que los expertos humanos.
3. Los sistemas expertos razonan en base a un conocimiento adquirido, por lo tanto totalmente objetivo y no tienen sitio para la subjetividad.
4. Se ha comprobado que los sistemas expertos tienen al menos, la misma competencia que un especialista humano.

Por lo tanto el uso de sistemas expertos se recomienda especialmente en las siguientes situaciones:

1. Cuando los expertos humanos en una determinada materia son escasos.
2. En situaciones complejas, donde la subjetividad humana puede llevar a conclusiones erróneas.
3. Cuando es muy elevado el volumen de datos que ha de considerarse para obtener una conclusión.

Para que un sistema experto sea una herramienta efectiva, los usuarios deben interactuar de una forma fácil con éste. A pesar de las grandes expectativas con que se crearon en sus inicios, hasta el momento la tecnología de los sistemas de experto sólo ha encontrado amplia aplicación en áreas donde la información se puede reducir a un conjunto de reglas de cálculo, tales como la suscripción de seguros o en algunos aspectos de la negociación de valores. No obstante, existen aplicaciones o sistemas de experto en prácticamente todas las ramas del conocimiento.

TIPOS DE SISTEMAS EXPERTOS

Principalmente existen tres tipos de sistemas expertos:

1. Basados en reglas previamente establecidas. Aplicando reglas heurísticas¹ apoyadas generalmente en lógica difusa² para su evaluación y aplicación.
2. Basados en casos o CBR (Case Based Reasoning). Aplicando el razonamiento basado en casos, donde la solución a un problema similar planteado con anterioridad se adapta al nuevo problema.

¹ La Heurística es el arte y la ciencia del descubrimiento y de la invención o de resolver problemas mediante la creatividad y el pensamiento lateral o pensamiento divergente.

² Se basa en lo relativo de lo observado como posición diferencial. Este tipo de lógica toma dos valores aleatorios, pero contextualizados y referidos entre sí. Así, por ejemplo, una persona que mida 2 metros es claramente una persona alta, si previamente se ha tomado el valor de persona baja y se ha establecido en 1 metro.

3. Basados en redes bayesianas. Aplicando redes bayesianas, basadas en estadística y en el teorema de Bayes³.

VENTAJAS Y LIMITACIONES DE LOS SISTEMAS EXPERTOS

Ventajas

Permanencia: A diferencia de un experto humano un sistema experto no envejece, y por tanto no sufre pérdida de facultades con el paso del tiempo.

Replicación: Una vez programado un sistema experto se puede replicar infinidad de veces.

Rapidez: Un sistema experto puede obtener información de una base de datos y realizar cálculos numéricos mucho más rápido que cualquier ser humano.

Coste: A pesar de que el costo inicial pueda ser elevado, gracias a la capacidad de replicación el coste finalmente es bajo. En farmacia, por ejemplo, se puede reducir el tiempo de desarrollo y facilita el uso eficiente de recursos.

Trabajo en entornos peligrosos: Un sistema experto puede trabajar en entornos peligrosos o dañinos para el ser humano.

Objetividad y fiabilidad: Los sistemas expertos no se ven afectados por condiciones externas, un humano sí (cansancio, presión, etc.).

Consistencia: los sistemas expertos generan fórmulas robustas y consistentes lo cual es muy valorado en entornos con carácter regulatorio como el farmacéutico.

Formativos: los resultados son válidos para expertos o técnicos inexpertos que al usarlos van aprendiendo.

Optimización de fórmulas. La repetición de fórmulas con variantes en este caso no aumenta el coste de desarrollo y evita la formulación de fórmulas no viables (facilita el cribaje).

Mejora la comunicación: ya que provee una plataforma sobre la que discutir y gestionar cambios en la práctica e identifica áreas donde se requiere más investigación.

Limitaciones

Falta de sentido común "humano": Para un sistema experto no hay nada obvio. Por ejemplo, un sistema experto sobre medicina podría admitir que un hombre llevara 40 meses embarazado, a no ser que se especifique en su programación que esto no es posible ya que un hombre no puede gestar hijos ni la gestación puede ser mayor a nueve meses.

Lenguaje natural: Con un experto humano se puede mantener una conversación informal mientras que con un sistema experto no se puede.

³ Se refiere a la probabilidad de un suceso condicionado por la ocurrencia de otro suceso, es decir procura sacar conclusiones generales (enunciar leyes) a partir de lo objetivamente observado, y no viceversa.

Capacidad de aprendizaje: Cualquier persona aprende con relativa facilidad de sus errores y de errores ajenos, que un sistema experto haga esto es complicado, al menos a corto plazo.

Perspectiva global: Un experto humano es capaz de distinguir cuáles son las cuestiones relevantes de un problema y separarlas de cuestiones secundarias. Pero el experto virtual no podrá si no se ha programado previamente.

Capacidad sensorial: Un sistema experto carece de sentidos.

Flexibilidad: Un experto humano es sumamente flexible a la hora de aceptar datos para la resolución de un problema, cosa que un sistema experto no lo es, solo necesita los especificados previamente (inputs).

Conocimiento no estructurado: Un sistema experto no es capaz de manejar conocimiento poco estructurado.

Dificultad de uso y/o aprendizaje por parte de usuarios, previamente no entrenados.

Limitaciones: Están limitados a problemas relativamente concretos.

Costes: Pueden tener costes altos de desarrollo y dificultad de mantenimiento.

Ocasionan preocupaciones legales y éticas, como en el caso de los programas de diagnóstico médico.

HISTORIA DE LOS SISTEMAS EXPERTOS

Los primeros sistemas expertos se diseñaron para facilitar tareas en áreas de contabilidad, medicina, control de procesos, servicios financieros, producción y recursos humanos, entre otros. Por lo general, el área del problema es bastante compleja por lo que un algoritmo tradicional sencillo no puede proporcionar una solución adecuada. El éxito, pues, depende de los procedimientos técnicos y de desarrollo diseñados por los técnicos y los expertos consultados. Como tal, los sistemas expertos no suelen proporcionar una respuesta definitiva, pero proporcionan recomendaciones probabilísticas, como en el caso de los juegos de ordenador o cuando ayudan a entrenar a profesionales como en el caso de los simuladores de vuelo.

El primer sistema experto diseñado y utilizado para propósitos reales, al margen de la investigación computacional, fue DENDRAL. Dendral es el nombre de un sistema experto desarrollado por Edward Feigenbaum (considerado el "padre de los sistemas expertos") y otros programadores en la Universidad de Stanford, a mediados de los años 60. Dendral interpretaba la estructura molecular de compuestos orgánicos a partir de datos del espectrofotómetro de masa y su desarrollo llevó diez años (1965 a 1975). Durante aproximadamente 10 años, el sistema tuvo cierto éxito entre químicos y biólogos, ya que facilitaba la inferencia de estructuras moleculares, dominio en el que Dendral estaba especializado.

Otro ejemplo es MYCIN, desarrollado a principios de los años 70 por Edgar ShortLiffe, en la Universidad de Stanford. Fue escrito en Lisp, e inicialmente estaba inspirado en Dendral. Su principal función consistía en el diagnóstico de enfermedades infecciosas de la sangre. Además, Mycin era capaz de "razonar" el proceso seguido para llegar a estos diagnósticos, y de recetar medicaciones personalizadas a cada paciente (según su estatura, peso, etc.).

Posteriormente surgió EMYCIN, construido en la Universidad de Stanford sobre la base del Mycin. Posteriormente sobre el EMYCIN se construyeron otros sistemas expertos como el PUFF (que diagnosticaba enfermedades pulmonares) y el SACON (Ingeniería estructural).

El sistema de formación médica GUIDON es otro ejemplo evolucionado a partir de Mycin. Este se inicia con la presentación de un caso clínico sobre el cual el sistema va proporcionando información adicional a solicitud del estudiante y almacena la información sobre el tipo y número de consultas que va realizando, así como el orden de razonamiento que emplea el estudiante al tratar de resolver el caso problema. Este sistema proporciona ayuda al estudiante, en función del camino que éste va siguiendo para solucionar el caso. GUIDON también cuenta con la posibilidad de hacer presentaciones de casos clínicos de tipo tutorial, con el propósito de introducir nuevo material o establecer diálogos con el usuario sobre los mecanismos de inferencia referentes al caso para llegar al diagnóstico y tratamiento adecuados.

Fecha aprox.	Sistema experto	Aplicación	Autor
1965	DENDRAL	Inferencia de estructuras moleculares	Edward Feigenbaum, Universidad de Stanford.
1970	Mycin Emycin PUFF SACON	Diagnóstico enfermedades infecciosas en la sangre	Edgar Shortliffe, Universidad de Stanford.
1970	HEARSAY I	Reconocimiento voz humana	Newell & Simon
1970	GUIDON	Casos clínicos sobre infecciones bacterianas para enseñanza	Clancey
1975	PROSPECTOR	Diagnóstico geológico de yacimientos minerales	Edward Feigenbaum, Duda R, Peter Hart, Universidad de Stanford
1978	XCON o R1	Preparar pedidos en fábrica de componentes de computadoras	John P. McDermott
1979	ONCOCIN	Ayuda para la administración concomitante de medicamentos en enfermos de cáncer	Universidad de Stanford.
1980	INTERNIST/ CADUCEUS	Diagnósticos en medicina interna	Harry Pople, Universidad de Pittsburgh. Experto: Dr. Jack Meyers Universidad de Stanford.
1987	EAR WEAVER BASEBALL / LA RUSSA	Juego de ordenador de béisbol.	Daglow y Dombrower, Electronics Art
1983	MED 1	Diagnóstico médico dolor de pecho	F. Puppe, Universidad de Kaiserlautern
1985	CLIPS	Desarrollo de software	NASA
1982	ACE (Automated Cable Expertise)	Gestor de red de telefonía	AT&T Bell Labs
1981	CATS-1	Gestión de problemas locomotoras diesel	David Smith General Electric (GE)

Tabla 1. Algunos de los primeros sistemas expertos que tuvieron una amplia difusión en sus campos. (Shortliffe EH, 1986; Feigenbaum et al, 1988, Sasikumar et al, 2007).

PROSPECTOR fue otro de los primeros sistemas expertos exitosos, desarrollado también en Stanford entre 1974-1983, su dominio era la geología. Se utilizaba para la consulta de los geólogos en las primeras etapas de investigación de un yacimiento con

depósitos de mineral. El sistema fue desarrollado en Stanford Research Institute (SRI) de Peter Hart, Duda R y otros. (Duda et al, 1979; Barr and Feigenbaum, 1982). En 1980, el sistema mostró un ejemplo de su utilidad. El Monte Tolman que está al este de Washington era un yacimiento mineral explotado parcialmente. PROSPECTOR predijo depósitos de molibdeno en la zona, lo que fue confirmado con una perforación real. (Campbell et al, 1981).

La siguiente referencia fue el programa R1 (luego llamado XCON, por Configurador Experto) que era un sistema de producción basado en reglas escrito en OPS5 por John P. McDermott de CMU en 1978 para ayudar a la preparación de pedidos de la empresa DEC (Digital Equipment Corporation) que se dedicaba a vender computadoras. Antes de XCON, cuando se hacía un pedido a esta empresa cada cable, conexión y bit del software tenía que pedirse por separado (las computadoras y periféricos no se vendían en cajas completas como hoy en día). El personal de ventas no siempre era experto técnicamente, así que los clientes podían encontrar que habían recibido un hardware sin los cables correctos, impresoras sin los *drivers* necesarios correctos, procesadores sin el lenguaje indicado, etc. Esto significaba demoras y provocaba una gran insatisfacción en el cliente que podía terminar en reclamaciones. Así el personal de ventas interactuaba con el programa XCON antes de hacer el pedido, haciendo preguntas críticas antes de imprimir una hoja de especificaciones para servir al cliente dando lugar a un sistema coherente y efectivo.

XCON se usó por primera vez en la planta de DEC en Salem, New Hampshire. Este tenía alrededor de 2500 reglas. Para 1986, había procesado 80000 órdenes y alcanzaba un 95-98% de precisión. Se estima que le ahorró a DEC unos 25 millones de dólares al año reduciendo la necesidad de suministrar a los clientes componentes gratuitos cuando los técnicos cometían errores, aumentando la velocidad del proceso de ensamblaje e incrementando la satisfacción del cliente.

CADUCEUS fue otro sistema experto médico programado para realizar diagnósticos en medicina interna. Su nombre deriva de Caduceo, un vocablo de origen griego (κηρῦκειο) relacionado con la mitología. Fue terminado a mediados de la década de 1980, si bien el inicio de su desarrollo se remonta a la década de 1970, siendo programado por Harry Pople, de la Universidad de Pittsburgh, quien recogió el conocimiento experto a partir de entrevistas al Dr. Jack Meyers. En principio, pretendía mejorar MYCIN, ya que CADUCEUS podía diagnosticar hasta 1.000 enfermedades diferentes, usando un motor de inferencia semejante al del MYCIN y usando un grafo acíclico direccionado que representaba las relaciones de causalidad entre variables. CADUCEUS fue descrito en su día como el sistema experto "de mayor conocimiento intensivo existente". A continuación aparecen otros programas como CASNET (para diagnóstico del glaucoma, desarrollado entre 1970-1978).

MED1. Este sistema (*Shell*) fue desarrollado en 1983 por F. Puppe en el marco de una tesis doctoral en la Universidad de Kaiserslautern y llevado a la práctica posteriormente en varios computadores. El lenguaje de programación sobre el que se basa es Interlisp. El MED1 es especialmente apropiado para sistema de diagnóstico médico en enfermos con dolor en el pecho. La principal ventaja del MED1, es su gran flexibilidad en la manipulación de conocimientos difusos.

Otra aplicación de los sistemas expertos en la década de 1970 y 1980, que hoy llamaríamos simplemente AI (inteligencia artificial), fue en los juegos de ordenador. Por ejemplo, los juegos de béisbol Earl Weaver Baseball y Tony La Russa Baseball fueron realizados a partir del juego original Baseball (1971, Daglow), que fue mejorado a partir de sesiones y estrategias proporcionadas por uno de los mejores entrenadores de béisbol

del momento (Weaver), cada versión tenía simulaciones muy detalladas de las estrategias de juego del entrenador. Se suele decir que cuando un entrenador de la liga jugaba un partido contra uno de estos equipos, acostumbraba a pedir al juego de ordenador consejo sobre la estrategia a seguir. Incluso para decisiones que implican cierta aleatoriedad (por ejemplo, al lanzar por sorpresa para tratar de engañar a un corredor tratando de robar una base) el juego decide la respuesta en base a las probabilidades suministradas en su base de datos y provee la estrategia opuesta.

La versión más evolucionada de estos sistemas de experto son los videojuegos o simuladores de vuelo, de los cuales hoy día se ha extendido mucho su uso de forma que existen comunidades o que las propias compañías ponen a disposición sus programas o simuladores de rutas que pueden ser utilizados por los usuarios registrados o pilotos de sus propios programas de formación, normalmente como complemento a las clases prácticas y teóricas.

Otros ejemplos actuales de la aplicación de sistemas expertos en el ámbito financiero son los sistemas expertos para la concesión de hipotecas. El hecho es que los departamentos de préstamo se interesaron en los sistemas expertos para las hipotecas a causa de los crecientes costes de mano de obra, lo que hacía que el manejo y la aceptación de préstamos relativamente pequeños fuera poco rentable, de esta forma y de una manera objetiva, era el ordenador quien negaba la concesión y a la vez se filtraban los clientes no rentables (<http://www.mortgage-calc.com/>, <http://www.mortgagecalculator.org/>). Se consigue así un manejo estandarizado y eficiente de los préstamos hipotecarios mediante la aplicación de un sistema experto.

Hoy en día son bastantes las empresas que utilizan sistemas expertos como General Motors, Ford, American Express, Du Pont, Boe-ING etc. (Feigenbaum et al, 1988). Un ejemplo reciente es el "IBM's Watson, Supercomputing in Healthcare." IBM trabajó con el Sloan-Kettering Cancer Center Monument para desarrollar productos que fueran capaces de hacer recomendaciones con el fin de disminuir riesgos de error en tratamientos y aumentar la probabilidad de éxito. También participó en su desarrollo la compañía de seguros WellPoint que utilizará Watson para considerar qué tratamiento debe ser autorizado para el pago. La idea no es que Watson ejerza la medicina, pero sí que ayude al médico a mejorar la precisión de su decisión. (Eckel, 2013).

En el campo de la producción farmacéutica también se han diseñado programas o simuladores que ayudan a planificar, detectar cuellos de botella en los lotes y optimizar los productos (Petrides, 2002).

Está claro que esta relación (tabla 1) no es exhaustiva, y día a día van apareciendo nuevos programas. Incluso últimamente se pueden encontrar investigaciones publicadas en revistas de impacto sobre sistemas experto desarrollados para nutrición (Chen et al, 2012), para la mejora de calidad a partir de datos (Kolsal et al, 2011), modelos para predecir estabilidad de formas farmacéuticas de liberación modificada (Ibrić et al, 2012), preformulación (Puchkov, 2011; Craw et al, 1998; Suñé et al, 2005; Pérez et al, 2006; Suñé et al, 2008; Suñé et al, 2011; Suñé et al, 2013; Suñé et al, 2014), optimización de procesos (Papavasileiou et al, 2006; 2007; Takayama et al, 2003; Belic et al, 2009), predicción de perfiles de disolución (Hussain et al, 1991, 1994, 2005; Mathias et al, 2012; Wilson et al, 2005), predicción IV/IV R (Mendyck et al, 2013), predicción de la absorción oral (McAllister et al, 2014); o las de M. Landin (Gago et al, 2010; Gallego et al, 2011) sobre la modelización de procesos fisiológicos.

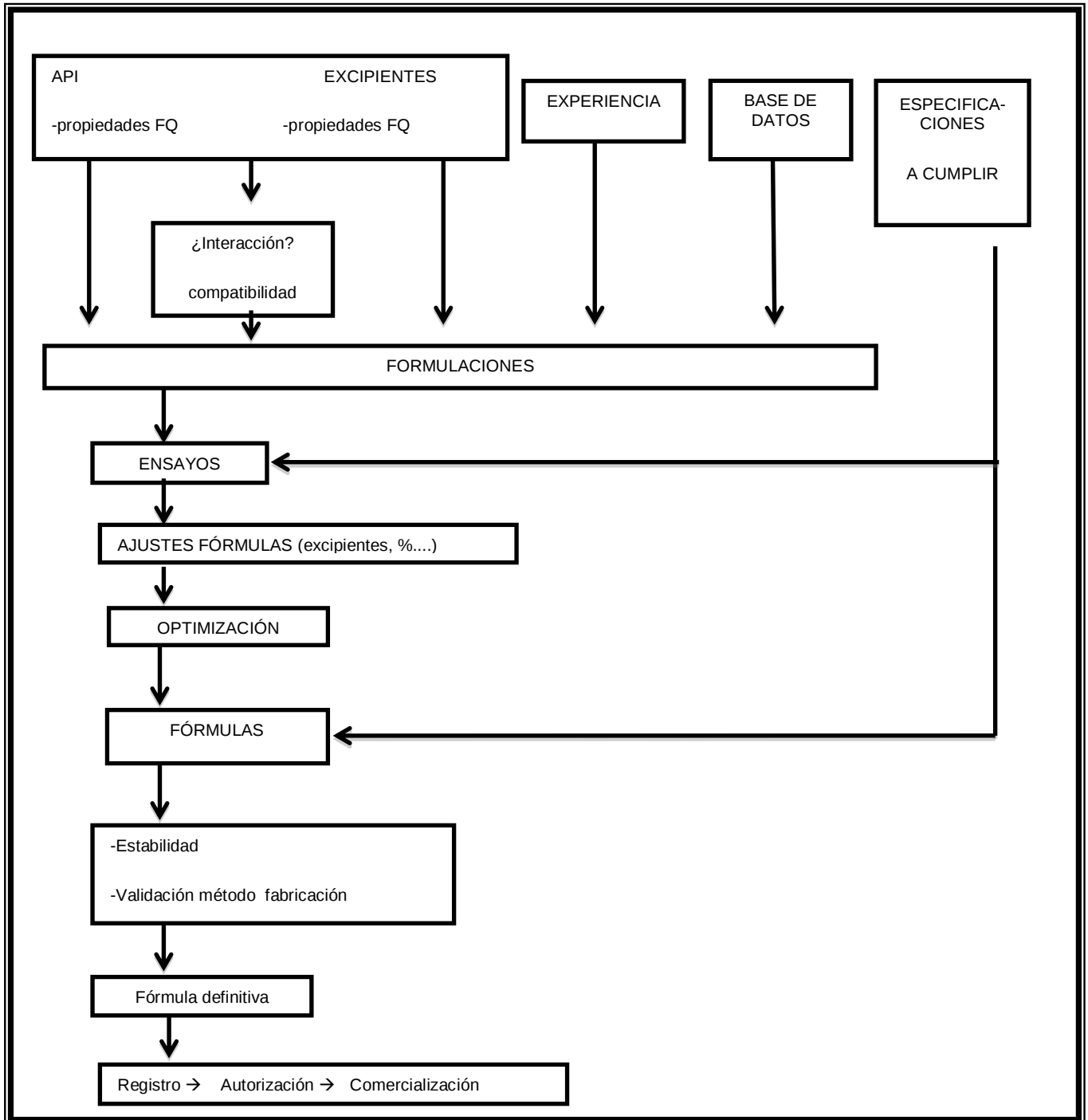
SISTEMAS DE EXPERTO EN TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

Como se ha comentado previamente, el proceso de desarrollo de una formulación ya sea para una forma farmacéutica oral, parenteral, o cualquier otro producto farmacéutico, generalmente, es el mismo. El proceso se inicia con alguna especificación concreta del producto y finaliza con la generación de una o más formulaciones que cumplen las especificaciones (Figura 3). (Rowe et al, 2007; Bold 1989; Thakkar, 2007).

El galénico durante el diseño tiene en cuenta las propiedades del principio activo, así como las posibles interacciones químicas entre principio activo (API) y excipientes, los aspectos terapéuticos y adicionalmente los requisitos comerciales que tendrá el producto. Normalmente el formulador tiene acceso a bases de datos sobre formulaciones previas así como al uso de modelos matemáticos. Por otro lado, durante el proceso de formulación también se requiere ejecutar algunos ensayos específicos para evaluar las propiedades de las formulaciones propuestas y de esta manera analizar los resultados inesperados que permitirán ajustar los ingredientes o las proporciones de la formulación (Rowe et al, 2007). Para ayudar en este proceso existen (y como alternativa a las bases de datos) los sistemas de experto.

El desarrollo de sistemas expertos en tecnología farmacéutica está basado en un conocimiento basado en hechos con una base científica, de tal manera que permitirá obtener un resultado válido, real y justificable con un argumento riguroso. (Rowe et al, 2007).

Figura 3: Proceso de Formulación (Rowe et al, 2007).



La adquisición del conocimiento es probablemente una de las mayores dificultades en las fases de desarrollo de un sistema de experto para tecnología farmacéutica. La persona que desarrolla un sistema experto debe adquirir este conocimiento no sólo de expertos sino de todas las fuentes potenciales incluyendo documentos escritos (informes de investigación, manuales, Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT), etc), así como de consultores, usuarios, responsables o especialistas del tema en cuestión. Una vez adquirida toda esta información se procede a programar y realizar el análisis matemático o estadístico o establecer una serie de condiciones a cumplir para obtener un resultado dependiendo del planteamiento base. Una vez obtenida la herramienta se puede informatizar permitiendo de esta manera una utilización fácil y rápida (Rowe et al, 2007).

Por lo tanto, en estos momentos en el marco de las GMPs del siglo XXI en que se recomienda implementar las ICHQ8, y en los que al profesional galénico ya no sólo se le pide unas condiciones de elaboración concretas sino un espacio de diseño que asegure la robustez del producto, y que esté optimizado desde el punto de vista farmacotécnico y económico, los sistemas de experto pueden ser una herramienta que facilite la tarea del desarrollo.

HISTORIA DE SISTEMAS DE EXPERTO DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

La primera experiencia en el campo de la Tecnología Farmacéutica la recogió Rowe y Roberts en 1998 y es el informe de Bradshaw el primero que hace referencia al uso de sistemas expertos en formulaciones de productos farmacéuticos publicada el 27 de abril 1989 en el Financial Times de Londres. Desde entonces, varias empresas e instituciones académicas han publicado sus experiencias y avances en este área. Dentro del mundo del desarrollo farmacéutico y específicamente en la etapa de formulación se han desarrollado bastantes sistemas expertos, de los cuales se hace una revisión a continuación y se relacionan en la tabla 2.

Uno de los pioneros fue Hussain (Hussain et al., 1991) quien en 1990 introdujo y aplicó el concepto de sistema experto para predecir el perfil de liberación del fármaco en unas cápsulas de matriz hidrofílica. El error de predicción que cometió su programa para 15 formulaciones de 17 medicamentos formulados que contenían 11 principios activos diferentes fue muy aceptable y más exacto que aplicando metodologías de superficie de respuesta.

FORMULOGIC SYSTEM: Desarrollado por Logica UK Ltd. Formulogic es un software que facilita llevar a cabo procesos de formulación de medicamentos genéricos, basándose en estructuras que son comunes en la mayoría de las formulaciones de productos. Fue utilizado en los trabajos de investigación a mediados de los 80 pero ahora es una herramienta para dar soporte a diferentes sectores dentro de la industria farmacéutica. Formulogic fue diseñado específicamente para desarrollar un sistema de formulaciones cuyo resultado final ayudase al formulador en la decisión final de tal manera que se pueda desarrollar una nueva formulación de manera rápida y eficiente (Rowe et al. 2007).

SISTEMA DE EXPERTO	NOMBRE DE LA COMPAÑÍA/ INSTITUTO	DOMINIO	HERRAMIENTA DE DESARROLLO	APLICACIONES	AÑO
Formulogic System Formulation Expert System	Logica UK Ltd.	Formulación genérica	Lenguaje Convencional	Sistema utilizado para formulaciones genéricas brinda ayuda en todos los aspectos de desarrollo de la formulación. Software reutilizable para desarrollar otros sistemas experto.	1990
--- ⁴	Hussain	Disolución de Formas farmacéuticas: cápsulas	Redes neuronales artificiales	Predecir el perfil de disolución de cápsulas de matrices hidrofílicas.	1991
Boots System o SOLTAN	Boots Company	TÓPICA	FORMULOGIC	Sistema utilizado para desarrollar y seleccionar otros excipientes para emulsiones O/W, W/O o lociones y cremas.	1991
Cadila system	Cadila Laboratories (India)	Comprimidos	PROLOG	Sistema utilizado para seleccionar la concentración óptima de excipientes con buena compresibilidad entre API y excipientes.	1992
Galenical development system	University of Heidelberg	Aerosoles, Comprimidos, Cápsulas, Inyectables	C/ SMALLTALK	Sistema utilizado para desarrollar diferentes productos: aerosoles, comprimidos, cápsulas e inyecciones. El programa proporciona la fórmula, método de elaboración y envasado y predice las propiedades del producto.	1994
Capsugel System	University of London / Kyoto / Capsugel	Cápsulas	Lenguaje C	Sistema utilizado para seleccionar tamaños de cápsulas, optimización cuantitativa de excipientes y la validación de la formulación	1995
CAD/Chem	(AI WARE, Inc., Cleveland, OH),	Fórmulas farmacéuticas	Windows	Las propiedades de los ingredientes, condiciones de proceso y propiedades son los inputs para dar lugar a una formulación	1995
Sanofi System	Sanofi Research	Cápsulas gelatina dura	FORMULOGIC	Sistema utilizado para seleccionar excipientes para cápsulas	1996

⁴ En el trabajo no se asigna un nombre a la herramienta.

SISTEMA DE EXPERTO	NOMBRE DE LA COMPAÑÍA/ INSTITUTO	DOMINIO	HERRAMIENTA DE DESARROLLO	APLICACIONES	AÑO
Zeneca System CBS-TFS	Zeneca Pharmaceuticals	Comprimidos, Parenterales, Comprimidos recubiertos	FORMULOGIC	Sistema utilizado para el desarrollo de formulaciones de comprimidos, parenterales y comprimidos recubiertos.	1995, 1998, 1999
PROFITS: Product Formulation using intelligent Software Glaxo Smithkline & Astrazeneca system	Intitute of Pharm Innovation. Univ. Bradford(UK) Intelligensys	Recubrimiento, llenado de cápsulas y comprimidos	No disponible	Sistema usado para recubrimiento de comprimidos, llenado de cápsulas y compactación de comprimidos. http://www.intelligensys.co.uk/	1999
SeDeM	Facultad de Farmacia de Universidad de Barcelona	Comprimidos por compresión directa	Lenguaje convencional Microsoft Excel®	Sistema utilizado para desarrollar formulaciones de comprimidos por compresión directa	2003
PFES Product Formulation Expert System	KnowledgeBench ⁵	Comprimidos y fórmulas para alimentación	FORMULOGIC	Sistema para formular comprimidos y fórmulas para alimentación http://www.knowledgebench.com/demonstrations.php	2004
Me Expert 2.0	Universidad Krakovia	Desarrollo microemulsiones	Modelos neuronales	Predice si la emulsión será correcta o no	2006
Model tree tool	Institute of Pharm.Innovation, University of Bradford (UK)	Comprimidos liberación inmediata y osmóticos	-- ⁶	-- ⁶	2007

⁵ Uno de los fundadores de esta compañía vienen del proyecto anterior entre GSK y AZ System que en 2004 creó su propia empresa.

⁶ No disponible, no aparece en las referencias consultadas.

SISTEMA DE EXPERTO	NOMBRE DE LA COMPAÑÍA/ INSTITUTO	DOMINIO	HERRAMIENTA DE DESARROLLO	APLICACIONES	AÑO
OXPIRT EXPERT SYSTEM	NECTEC (TAILANDIA)	Comprimido genérico	Hozo-Ontología editor	Sistema para desarrollo comprimidos genéricos de liberación inmediata	2008
IA (FUZZYLOGIC, NEURAL NETWORK, ETC.)	Universidad Santiago Compostela	Desarrollo de formas farmacéuticas	Modelos neuronales lógica difusa.	Aplicación de la técnica a productos naturales para elaboración de Formas farmacéuticas	2009
-- ⁶	University of Ljubljana (Eslovenia)	Comprimidos	Modelos neuronales y de lógica difusa	Optimización compresión y defectos de recubrimiento comprimidos	2009
F-CAD	Universidad Basilea	Desarrollo de comprimidos	-- ⁶	Sistema desarrollo comprimidos	2011
SeDeM-ODT	Facultad de Farmacia Universidad de Barcelona	Comprimidos ODT por compresión directa	Conventional language Microsoft Excel®	Sistema utilizado para desarrollar formulaciones de comprimidos ODT por compresión directa	2011
DDDplus™	Simulation Plus™	Perfil disolución formas farmacéuticas	-- ⁶	Permite predecir perfiles de disolución de fórmulas desarrolladas en base a las características de los excipientes y medio de disolución a usar	2012

⁶ No disponible, no aparece en las referencias consultadas.

Tabla 2: Sistemas expertos, programas y software desarrollado y aplicado en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas.

THE BOOTS SYSTEM: Este sistema es para formulaciones tópicas, está basado en el sistema Formulogic conocido también como sistema SOLTAN que usa el conocimiento compilado a partir de entrevistas a formuladores experimentados, así como información de bases de datos referentes a ingredientes, procesos y relaciones dentro de la formulación; esta información se representa en un medio que refleja los grupos y las asociaciones reales. Adicionalmente existen fuentes de información como bases de datos, que se presentan en una estructura de red. Las tareas están estructuradas de manera jerárquica de forma que se realiza un diseño dinámico dependiendo de las especificaciones a cumplir o del proceso a utilizar. El sistema fue desarrollado originalmente para formular aceites de protección solar (soluciones emolientes absorbentes de los rayos ultravioletas), pero fue rápidamente ampliado incorporando la tecnología básica de las emulsiones. Posteriormente, el sistema fue extendido para incorporar cremas y lociones aceite/agua, agua/aceite, agua/silicona, haciendo posible hoy en día formular diferentes productos de cuidado para la piel y no sólo productos de protección solar. Este sistema experto fue premiado con el segundo lugar en “UK DTI Manufacturing Intelligence Award” en 1991. (Rowe et al, 2007; Wood, 1991).

THE CADILA SYSTEM: Cadila Laboratories Ltda. de Ahmedabad en India desarrollaron un sistema de experto para la formulación de comprimidos basados en las propiedades físicas, químicas y biológicas del principio activo (API) (Ramani et al, 1992). El sistema identifica las propiedades deseadas en los excipientes para una compatibilidad óptima con el API y luego selecciona aquellos excipientes que cumplen los requerimientos deseados basándose en asumir que todas las formulaciones comprimen por lo menos con un aglutinante, un disgregante y un lubricante. Si es necesario se añaden a posteriori otros excipientes como los diluyentes. La compilación del conocimiento requirió una colaboración activa de expertos durante 6 meses y está estructurado en un formato de hoja de cálculo.

En la parte operativa, el sistema experto consulta las bases del conocimiento, y sugiere los excipientes compatibles y una formulación con explicaciones, tal como se puede observar a manera de ejemplo en la fórmula del paracetamol en la Figura 4. Obsérvese que el diluyente no se nombra: no podrá ser lactosa porque de acuerdo a las reglas establecidas, podría existir una interacción con la amina secundaria del paracetamol. Para determinar el excipiente diluyente, el formulador deberá efectuar un examen del mercado en este caso deducirá que ningún medicamento comercializado contiene lactosa y que algunas fórmulas contienen mezclas de almidón de maíz, glicolato de almidón sódico, ácido esteárico, estearato de magnesio y celulosa microcristalina. (Ramani et al, 1992).

Cuando fue implementado el prototipo contenía 150 reglas, pero se expandió rápidamente llegando a 300 reglas incrementando de esta manera la fiabilidad de este sistema experto (Ramani et al, 1992).

Entrada (Input)		
Dosis		500mg
Grupo funcional		Aminas secundarias
Solubilidad		Escasamente soluble
Densidad		Moderada
Higroscopicidad		Moderada
Disolución		Lenta
Peso deseado del comprimido		570mg
Salida (Output)		
Agente activo	Paracetamol	500.0mg
Aglutinante	Almidón pregelatinizado	43.7mg
Disgregante	Glicolato sódico de almidón	5.0 mg
Lubricante	Ácido esteárico	2.5 mg
Diluyente	Sin determinar	20.0mg
	Peso del comprimido	571.2 mg

Figura 4: Estructura del sistema experto CADILA para una formulación de paracetamol comprimido (Ramani et al, 1992).

THE GALENICAL DEVELOPMENT SYSTEM: Este sistema ha sido desarrollado por personal de los departamentos de Farmacia y Biofarmacia y del departamento de Informática Médica de la Universidad de Heidelberg en Alemania. Este sistema de experto ha sido diseñado para dar soporte al desarrollo de formulaciones como aerosoles, comprimidos, cápsulas, inyecciones intravenosas; basándose en las propiedades físicas y químicas de un API (ingrediente activo). El proyecto fue iniciado en 1990 (Stricker et al, 1991) y completado en 1994 (Stricker et al, 1994; Frank et al, 1997).

Para simplificar el proceso, los formuladores imponen un orden predefinido dentro de los pasos de desarrollo proveyendo un mecanismo de trazabilidad inverso que permite regresar al paso previo o eliminarlo, si interesara. Este orden minimiza la dependencia entre los pasos de desarrollo y también reduce la dificultad del problema a resolver.

En cualquier paso del desarrollo la primera decisión es si se debe proceder con alguna acción o no, dependiendo de si el problema ha sido solucionado en el paso anterior. Para ello se compara la predicción o las propiedades relevantes de la formulación predicha con las especificaciones iniciales a cumplir por el producto. El procedimiento que sigue el modelo está resumido en la Figura 5 (Frank et al, 1997) y la Figura 6 muestra un informe de resultados proporcionado por el programa.

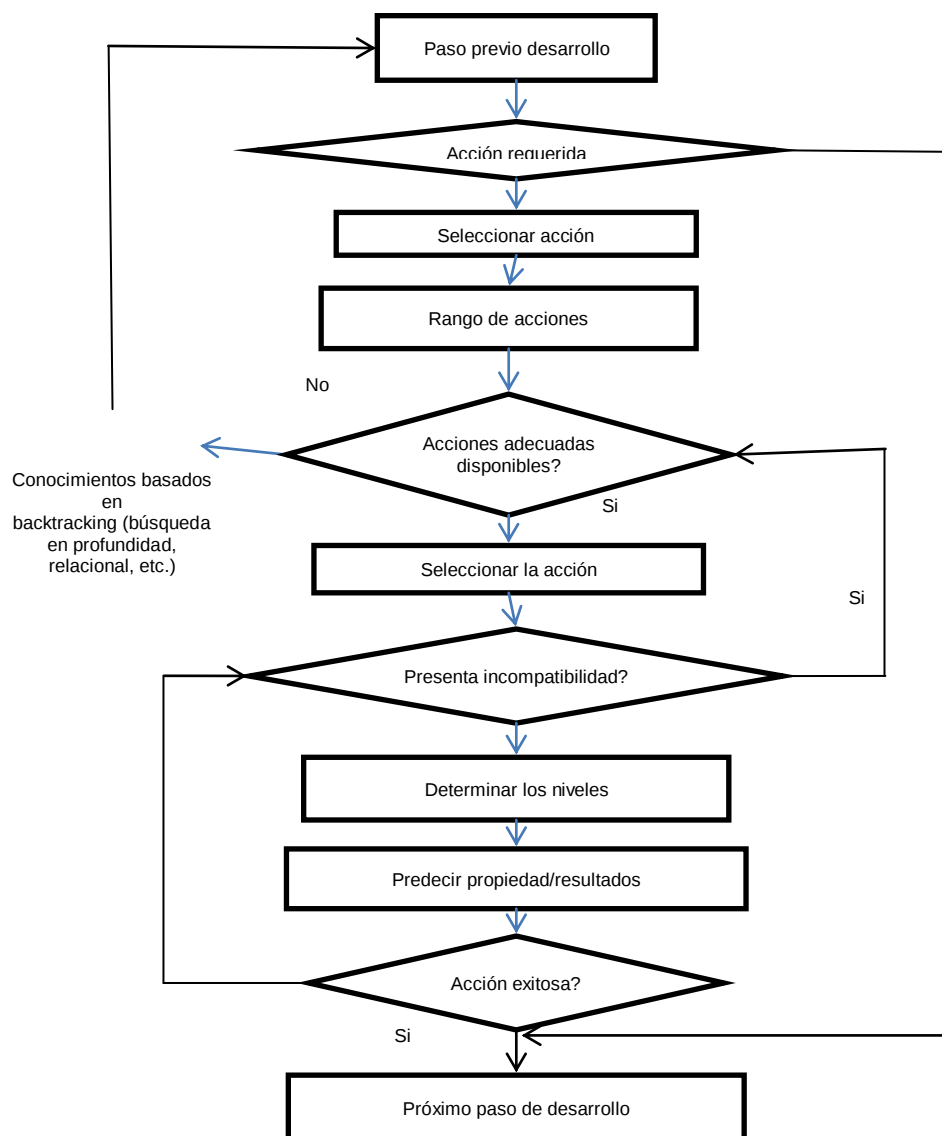


Figura 5: Procedimiento para un paso de desarrollo usando un API con el sistema Galenical Development System (GDS) (Frank et al, 1997).

Formulación			
Principio Activo	Digoxina	0.1mg	
Disolvente	1,2-Propanodiol	0.5mL	
Embalaje:	Agua para inyectable	1.0mL	
	Botellas de vidrio marrón		
Propiedades del producto			
Propiedades	Especificación	Valor previsto	R.F. ^a
Activo (mg)	0.095	0.098	1.0
Volumen (mL)	1.0	1.0	1.0
pH	3-9	7.0	1.0
Punto de congelación (°C)	0.5-20	13.2	0.8
Vida media a 25°C (años)	5.0	1.0	
Descomposición 25°C (mol)	1.8	0.7	
^a R.F. factor de fiabilidad			

Figura 6: Ejemplo de una formulación correspondiente a una inyección intravenosa de digoxina generada por sistema de experto GDS (Frank et al, 1997).

THE UNIVERSITY OF LONDON / CAPSUGEL SYSTEM: Este sistema fue diseñado para ayudar a la formulación de cápsulas de gelatina dura (Lai et al, 1995; Lai et al, 1996; Newton et al, 1998). Esta herramienta fue desarrollada como parte de un Programa de PhD de Lai, Podczeczek y Newton en la escuela de Farmacia de la Universidad de Londres y fue patrocinada por Daumesnil de Capsugel (Suiza), conjuntamente con personal de las Universidades de Kyoto (Japón) y la Universidad de Maryland (Estados Unidos).

El sistema es único y su base de conocimiento es muy amplia. Contiene:

1. Una base de datos de referencias de literaturas asociadas con la formulación de cápsulas duras de gelatina, la cual se actualiza permanentemente a través de la monitorización de nueva literatura.
2. Información de los excipientes utilizados y de sus propiedades. Inicialmente esta base de datos contenía información correspondiente a 72 excipientes pero se actualiza frecuentemente. Los datos pueden ser recuperados a través de un menú específico.
3. Un análisis de las formulaciones en el mercado de Alemania, Francia, Bélgica y de los Estados Unidos. Esto se usa para identificar ensayos en las formulaciones e identificar directrices en el uso de excipientes. Actualmente la base de datos contiene información de 750 formulaciones y de 250 principios activos diferentes.
4. Los resultados de los diseños de experimentos que identifican factores de proceso que influyen en el llenado y en el desarrollo de la liberación in vitro de determinados principios activos (API's).

El sistema de experto requiere información en forma de preguntas o cuestionarios sobre las propiedades físicas del API (dosificación, forma de las partículas, tamaño de las partículas, solubilidad, humectabilidad, adhesión a las superficies metálicas, punto de fusión, densidad aparente), compatibilidad del API con los excipientes (ejemplo: diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, etc.) y propiedades de los excipientes utilizados y condiciones de fabricación (tamaño de las cápsulas, peso, técnica de dosificación, técnica de granulación). El esquema lógico que sigue está detallado en la Figura 7.

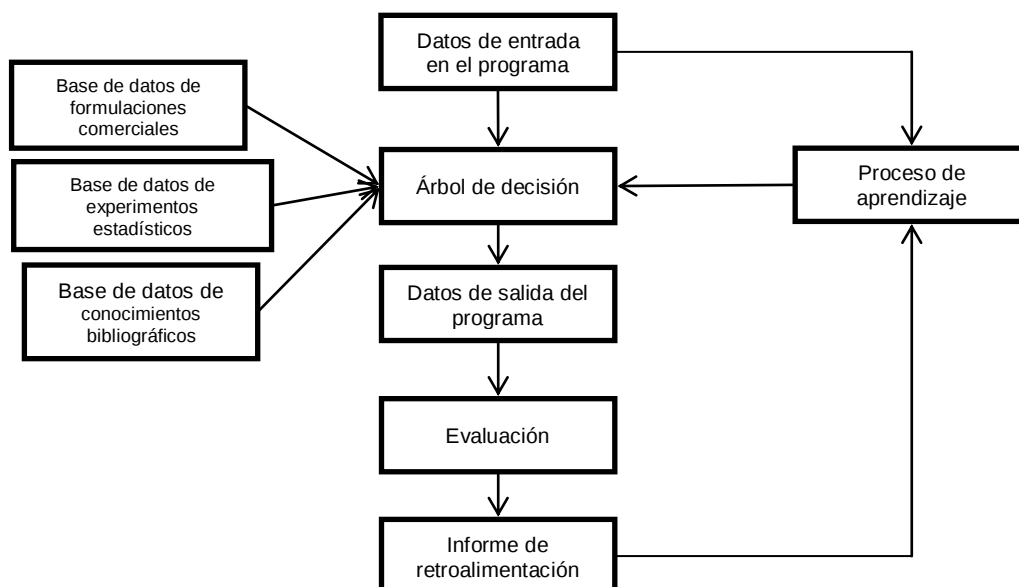


Figura 7: Estructura del sistema de la Universidad de Londres/ Capsugel descrito por Lai et al, 1995.

A partir de estos datos el sistema utiliza una amplia variedad de métodos para evaluar y predecir las propiedades de la mezcla de API y excipientes. Para ello se puede utilizar el índice de Carr (Carr, 1965, Carr 1970) para predecir las propiedades de flujo y que dan una indicación (Ludde et al, 1996) para predecir la máxima reducción de volumen del polvo por la aplicación de baja presión. Los datos que provee el sistema experto incluyen una formulación optimizada, tal y como se puede observar, a manera de ejemplo, en la Figura 8 con condiciones de llenado, tamaño de cápsula y cantidad de polvo necesario para el proceso. Además de dar los ensayos de calidad recomendados y la documentación completa del producto.

Tabla de propiedades (entradas o inputs)			
Dosis (mg)		50.0	
Solubilidad		Insoluble	
Tamaño partícula (µm)		5.0	
Densidad aparente mínima (g/ ml)		0.4	
Densidad aparente compactada (g /ml)		0.7	
Compresibilidad Índice de Carr (%)		42.857	
Formulación		PESO %	mg/ cápsula
Principio activo	API a dosificar	39.7	50.0
Diluyente	Almidón: lactosa (1:2)	56.8	71.6
Disgregante	Croscarmelosa sódica	2.0	2.5
Lubricante	Estearato de magnesio	1.0	1.3
Tensioactivo	Lauril sulfato de sodio	0.5	0.6
	Peso cápsula		126.0
	Tamaño cápsula		No.4

Figura 8: Ejemplo de una formulación correspondiente a una fórmula de cápsula dura de gelatina generado por el sistema experto University London Capsugel System.

Adicionalmente el sistema es una herramienta semiautomática de aprendizaje, porque la base de datos realiza una monitorización del uso habitual de determinados excipientes, para luego llevar a cabo un análisis estadístico de estos datos permitiendo realizar ajustes en la base de datos. Diversos ensayos, realizados sobre los resultados del sistema experto, demuestran que el sistema provee formulaciones robustas. (Kashihara et al, 1998; Guo, 2002).

THE SANOFI SYSTEM: El personal de desarrollo de SANOFI en Filadelfia desarrolló un sistema experto para formular cápsulas duras de gelatina, basado en datos específicos de preformulación del API (Bateman et al, 1996).

El primer paso del sistema es generar una formulación de cápsula clínica con tantas formulaciones como sean necesarias hasta alcanzar la fórmula final gracias a la validación por parte del usuario de las decisiones tomadas o propuestas por el sistema. El conocimiento en el sistema está estructurado utilizando las estrategias de preguntas. Por ejemplo, el programa pregunta si un API tiene propiedades electrostáticas o da problemas reológicos debido a ello; si la respuesta es sí, entonces indica que se debe añadir un lubricante, a menos que se hubiera añadido ya. (Tabla 3).

IF	(ELECTROSTATIC PROPERTIES OF A DRUG ARE PROBLEMATIC)
THEN	(ADD GLIDANT)
UNLESS	(GLIDANT HAS ALREADY BEEN ADDED)

Tabla 3: Ejemplo de programación del Sanofi System (Filadelfia)

Las tareas del programa se planifican dinámicamente. En la Figura 9 se puede observar una estructura de tareas.

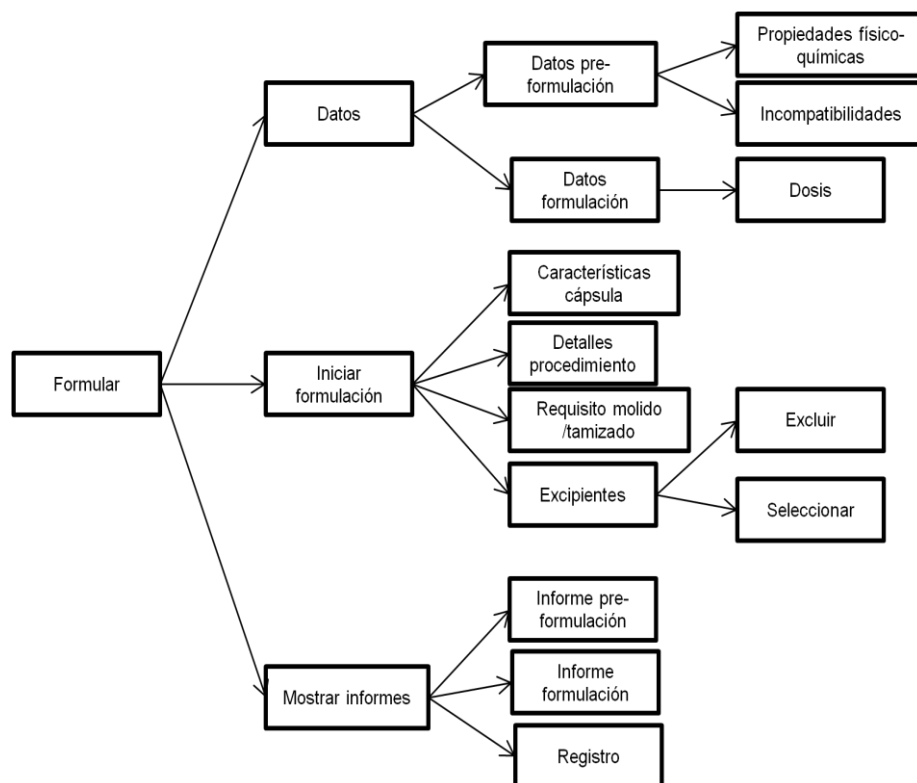


Figura 9: Estructura de tareas para la formulación de cápsulas duras de gelatina utilizada por Bateman et al.

El sistema requiere que inicialmente el usuario introduzca datos de preformulación específicos del API a formular, por ejemplo: acidez, estabilidad, peso molecular, humectabilidad, densidad, tamaño de partícula, higroscopicidad, punto de fusión, solubilidad, etc. y de compatibilidad de la dosis requerida del API con los excipientes. La tarea inicial del programa es seleccionar el tamaño de la cápsula juntamente con el proceso y los requerimientos de tamizado. Al mismo tiempo se seleccionan ya algunas clases de excipientes (algunos son excluidos y otros priorizados) y se determinan las cantidades a utilizar. El informe final de esta herramienta se divide en 3 partes: el primero proporciona los datos de preformulación, el segundo indica la formulación recomendada incluyendo las cantidades de los excipientes y los requerimientos de proceso y tamizado, y el tercer informe provee una explicación de las decisiones y razonamientos utilizados por el sistema. Un ejemplo de una formulación generada por este sistema puede observarse en la Figura 10 para unas cápsulas de Naproxeno.

Seleccionar las propiedades fármaco (entradas)		
	Peso molecular	230.26
	Punto de fusión (°C)	155
	Solubilidad en agua (mg/ml)	0.01
	Humectabilidad	Pobre
	Estabilidad en agua	Pobre
	Fotoestabilidad	Pobre
	Susceptible a hidrólisis?	No
	Aminas primarias/secundarias	No
	Higroscopicidad	Clase 1
	Densidad aparente (g/cm)	0.366
	Problemas electrostáticos	No
	Tamaño de partícula (µm)	36
Formulación		
Principio activo	Naproxeno	100mg
Diluyente	Lactosa (hidratada)	224mg
Disgregante	Celulosa microcristalina (pH 105)	60mg
Tensioactivo	Lauril sulfato de sodio	4mg
Lubricante	Talco	12mg
Información producción		
Molido	Molienda rápida	
Nº Cápsula	Tamaño 0 color opaco	
Proceso	Mezcla directa	
Explicación del proceso		
Se utiliza una cápsula de color opaco porque el fármaco es inestable a la luz.		
El fármaco requiere de molienda ya que tiene un tamaño medio de partícula y es insoluble.		
Se requiere un tensioactivo porque el fármaco tiene poca humedad.		

Figura 10: Ejemplo de una formulación de Naproxeno (cápsula dura de gelatina) generado por sistema experto Sanofi System.

THE ZENECA SYSTEM: Desarrollado por ICI / Zeneca Pharmaceuticals (conocido ahora como Astra Zeneca) iniciado en abril de 1988 con el proyecto de unión entre la división farmacéutica y la de gestión de servicio corporativos, los cuales investigaban el uso del conocimiento basado en técnicas de formulación para comprimidos. Este sistema ha sido utilizado como parte integral de la estrategia de desarrollo de la empresa y generó más de 40 formulaciones satisfactorias. Desde ese momento el trabajo fue procedimentado para el desarrollo del sistema experto para formulaciones de comprimidos, inyectables y comprimidos recubiertos. Los tres programas han sido desarrollados utilizando el software Formulogic de Logica UK Ltd, aunque los elementos del sistema para comprimidos recubiertos fueron originalmente un prototipo que utiliza una herramienta con una regla de inducción que produce árboles de decisión.

Sistema Zeneca 1: Sistema experto para el desarrollo de comprimidos

La primera utilización del sistema de experto para formulaciones de comprimidos fue en enero de 1989 (Rowe, 1993a; 1993b). Se recogieron conocimientos de 2 expertos en el campo de la compresión, uno con amplio conocimiento en metodologías y el otro con un extenso conocimiento en investigación. La utilización de este sistema dentro de Sanofi tanto en UK y USA se realizó en Agosto 1991. El sistema completo se muestra en la Figura 11.

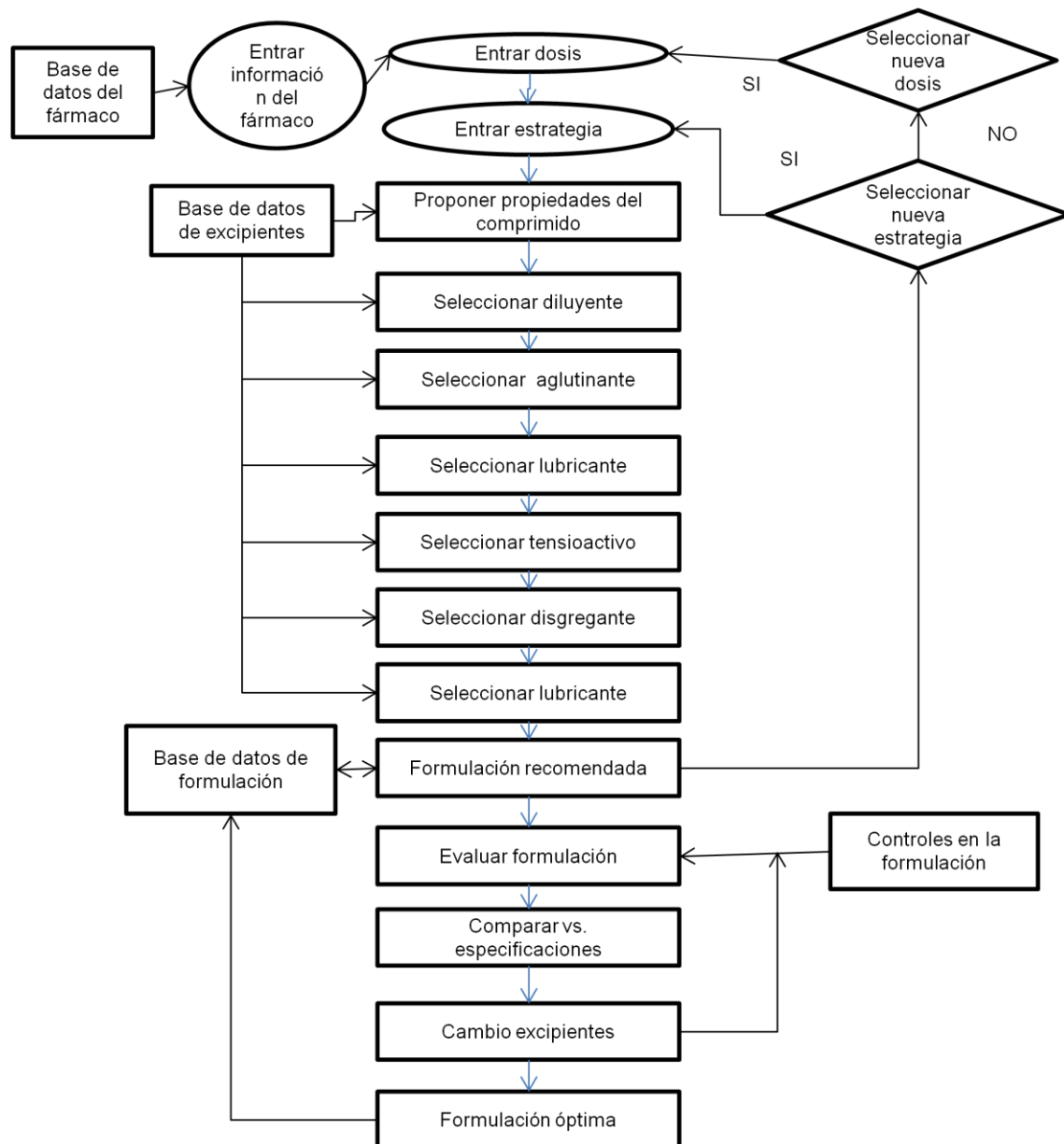


Figura 11: Estructura del sistema experto desarrollado para las formulaciones de comprimidos por Rowe (Rowe,1993a).

El sistema está dividido en 3 fases:

1.- Introducción de datos: características del principio activo, especificaciones del producto y estrategia. El procedimiento detallado es el siguiente:

1.1- El usuario introduce todas las propiedades relevantes del API a formular ya sean físicas, químicas o mecánicas (solubilidad, humectabilidad, compatibilidad con los excipientes y comportamiento de deformación) dentro de la base de datos. Los datos se obtienen de una serie de ensayos estandarizados de preformulación propios llevados a cabo en el API cuando se recepciona (por ejemplo sobre 5 g del API tamizado para obtener el tamaño de partícula deseado). Estos ensayos incluyen estudios de compatibilidad de excipientes donde el API se mezcla con excipientes y se conserva en unas condiciones especiales de temperatura y

humedad durante una semana, al final de la cual se valora el API por HPLC, para comprobar su estabilidad y se expresa como porcentaje. La evaluación de la capacidad de compactación se evalúa utilizando un simulador de compresión (Rowe et al, 1995a).

1.2.- El usuario introduce la dosis propuesta de sustancia activa y el programa calcula el peso del comprimido final utilizando una fórmula determinada y respetando reglas internas sobre peso mínimo y máximo y la facilidad para ser manipulado o ser tragado.

1.3.- El usuario selecciona una estrategia dependiendo del número de diluyentes que interesen (1 ó 2).

1.4.- El sistema selecciona y recomienda los diluyentes, disgregantes, aglutinantes y lubricantes a utilizar así como la concentración recomendada basada en una combinación de algoritmos, fórmulas y mezclas de reglas que regulan su capacidad de compresión y funcionalidad. Si por ejemplo, el sistema no es capaz de decidir entre 2 excipientes, los cuales cumplen las reglas estipuladas, se le pregunta al usuario para que seleccione una preferencia.

2.- Identificación de la formulación inicial recomendada.

Se proporciona la formulación inicial recomendada, incluyendo el peso final de comprimido, el diámetro del comprimido recomendado de acuerdo a las propiedades de compresión y todos los datos relevantes tal como se describe en la Figura 12.

3.- Optimización de la formulación como resultado de realizar ensayos sobre la formulación inicial.

3.1.- El usuario prepara la formulación inicial y realiza los ensayos en los comprimidos: ensayo de disgregación, valoración del comprimido, variabilidad del peso y control de la presencia de algún defecto (decapado, laminado, etc.). Los resultados se comparan con las especificaciones y si el sistema identificó algún problema se confirma en el laboratorio. Esta sistemática es totalmente interactiva con el usuario quien confirma o contradice los cambios propuestos por el sistema.

3.2.- Tras aceptar la propuesta, el sistema modifica la formulación y muestra la definitiva. Esta sistemática puede ser utilizada tantas veces como sea necesario.

Existen 2 ayudas dentro del sistema, una que está en línea durante el uso del sistema y la otra que provee una introducción al análisis razonado tras la aceptación de las fórmulas específicas.

Propiedades fármaco (entradas o inputs)			
	Solubilidad (mg ml ⁻¹)	0.1	
	Ángulo de reposo	82°	
	Tensión de deformación (MPa)	50	
	Velocidad de deformación (%)	50	
	+ compatibilidad excipientes		
Formulación			
		Cantidad (mg)	Cantidad (mg)
Principio activo	Fármaco A	50.0	150.0
Diluyente	Lactosa monohidratada	166.9	-
Diluyente	Fosfato dicálcico dihidrato	-	165.7
Disgregante	Croscarmelosa sódica	4.8	7.0
Aglutinante	Polivinilpirrolidona	4.8	-
Aglutinante	Hidroxipropilmetil celulosa	-	7.0
Tensioactivo	Lauril sulfato de sodio	0.7	1.1
Lubricante	Estearato de magnesio	2.4	3.5
Peso comprimido		230.0	335.0
Propiedades previstas para las formulaciones			
	50mg	150mg	
Diámetro comprimido (mm)	8.0	10.0	
Presión de deformación (MPa)	139	238	
Velocidad de deformación (%)	20.8	5.1	

Figura 12: Ejemplo de dos formulaciones de comprimidos generadas por el sistema descrito por Rowe (Rowe et al, 1995a).

Sistema Zeneca 2: Sistema experto para el desarrollo de productos parenterales

Después de la implementación satisfactoria de este modelo para comprimidos, se ideó un sistema similar para formulaciones parenterales, el cual fue iniciado en abril de 1992 (Rowe et al, 1995b). La estructura de este sistema está detallada en la Figura 13, el cual está diseñado para formular inyectables unidosos y multidosos, ya sea para estudios clínicos o toxicológicos en varias especies (perros, hombre, primates, conejos o ratas) a través de una variedad de rutas de administración (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal). Ver ejemplo de fórmula generada en la Figura 14.

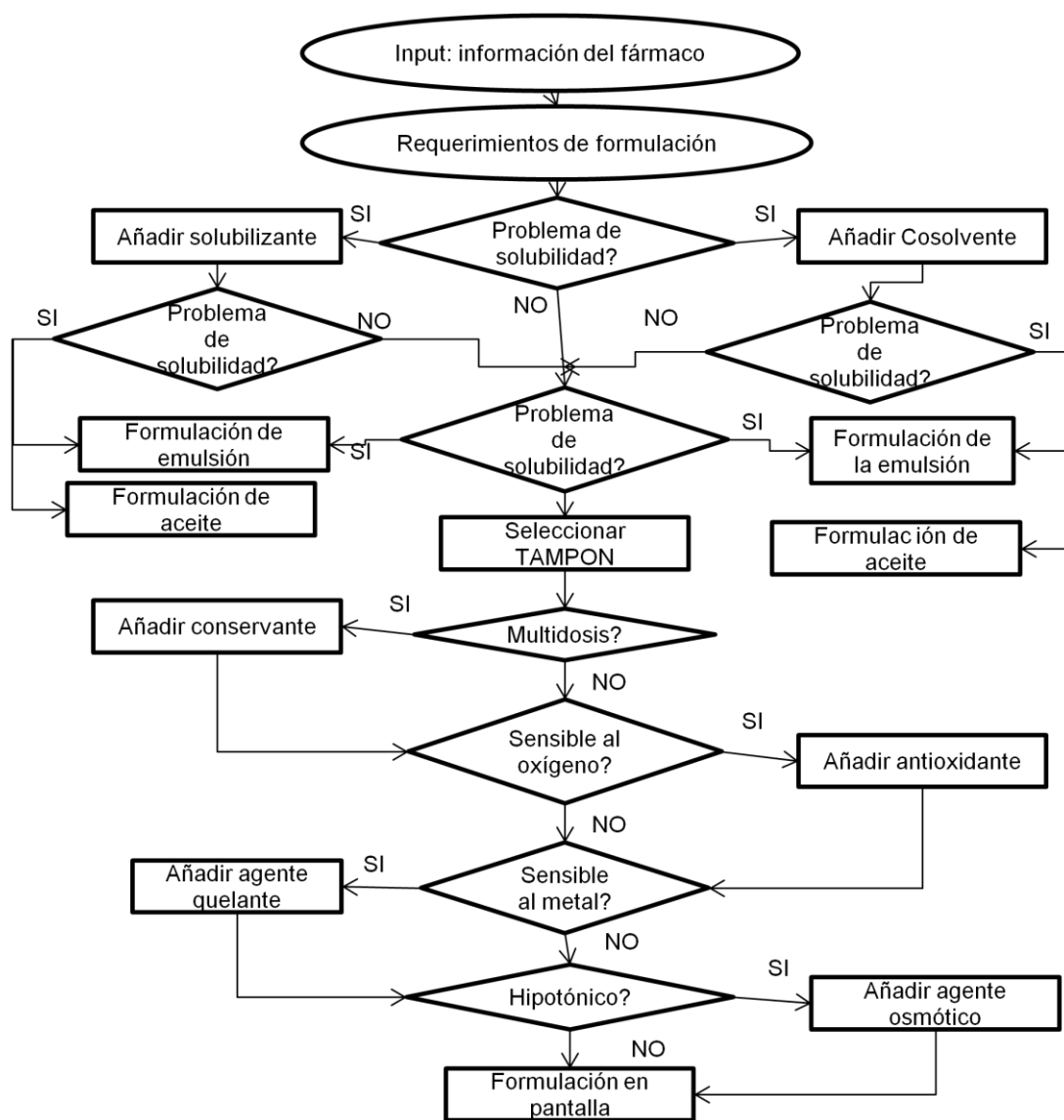


Figura 13: Estructura del sistema de experto desarrollado para las formulaciones parenterales por Rowe (Rowe et al, 1995a).

Propiedades fármaco (entradas o inputs)		
Tipo fármaco		Ácido
pKa		4.5, 3.5
Peso molecular	pH 3.0	458.5
Solubilidad (mg ml ⁻¹)	pH 4.0	0.5
	pH 5.0	1.5
	pH 7.0	7.0
		40.0
Sensibilidad	Luz, metal, oxígeno	
Formulación		Cantidad (% p/v)
Activo (mg)	Principio activo (10 mg/ml)	1.00
Solución reguladora	Hidrogenofosfato de disodio anhidro	0.87
Solución reguladora	Acido hidroclorehídrico	q.s.
Agente quelante	Edetato disódico	0.02
	Agua inyectable	100.00
Predicción: propiedades solución		
pH	7.4	
Tonicidad	Hipertónico (1.6)	
Temperatura de almacenamiento (°C)	25	
Atmósfera de llenado	Nitrógeno	
Tiempo de validez (años)	>5	

Figura 14: Ejemplo de una formulación parenteral intravenosa para ensayos clínicos en humanos generada por el sistema descrito por Rowe (Rowe et al, 1995a).

Sistema Zeneca 3: Sistema experto para la resolución de defectos en comprimidos recubiertos

En Abril de 1990 se inició un trabajo cuyo objetivo era desarrollar un sistema experto para comprimidos recubiertos, de tal forma que esta herramienta pudiera identificar y solucionar los defectos en el recubrimiento de los comprimidos. Aunque no era estrictamente un sistema experto de formulación. El sistema completo descrito por Rowe & Upjohn (Rowe et al, 1992a; 1992b; 1993c) es una perfecta ilustración del diagnóstico de fallos con reglas basadas en un árbol de decisión.

El sistema tal como se describe en la Figura 15, está dividido en 3 partes: identificación, solución, información/referencias.

En la primera parte el sistema utiliza una pregunta y una respuesta para comprobar la correcta identificación del defecto (el árbol de decisión utilizado para este proceso está descrito en la Figura 16). En este punto se interroga al usuario para confirmar la decisión tomada, comparando el defecto con una imagen o fotografía.

En la segunda parte, se requiere que el usuario introduzca todas las condiciones relevantes del proceso y los detalles de formulación. El programa relaciona su información y propone las mejores vías para solucionar el defecto. Esto podría ser un cambio en las condiciones del proceso en el caso de formulaciones registradas o cambios en la formulación en el caso de formulaciones en estado de desarrollo.

En la tercera parte el usuario es capaz de acceder a los datos y conocimientos relacionados con el defecto y se proporcionan controles a realizar para comprobar la resolución del defecto.

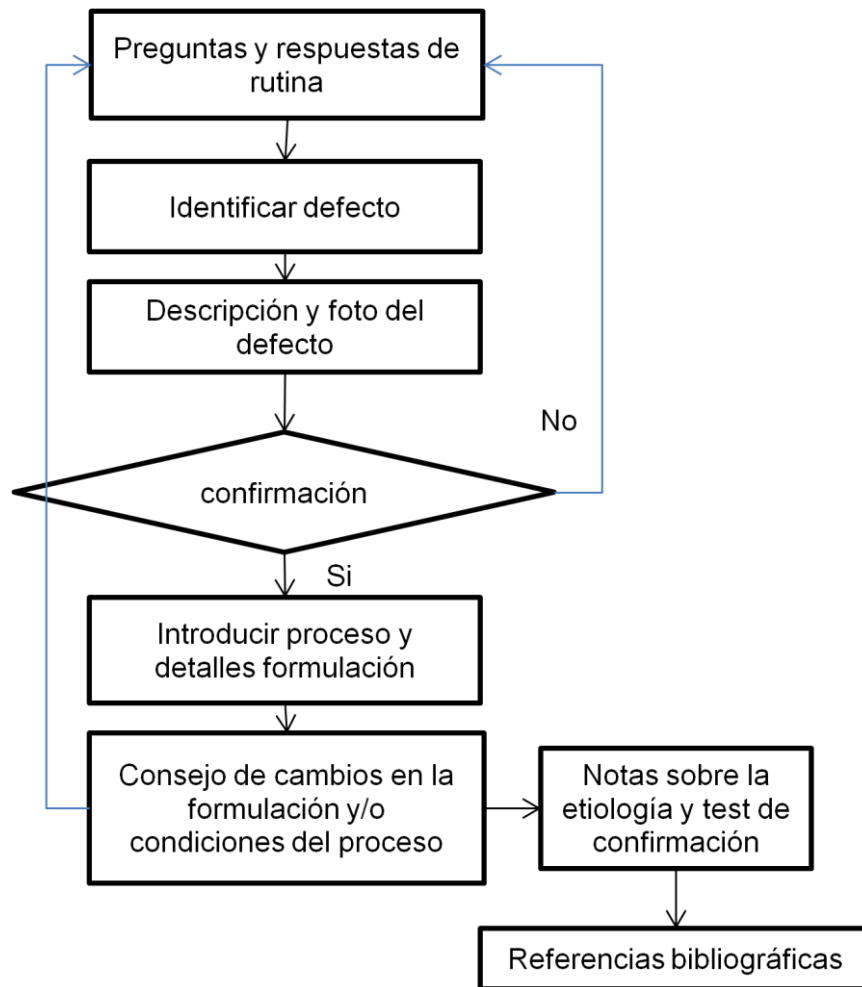


Figura 15: Estructura del sistema experto para la identificación y solución de defectos de comprimidos lacados descrito por Rowe & Upjohn (Rowe et al, 1992a; 1992b; 1993c).

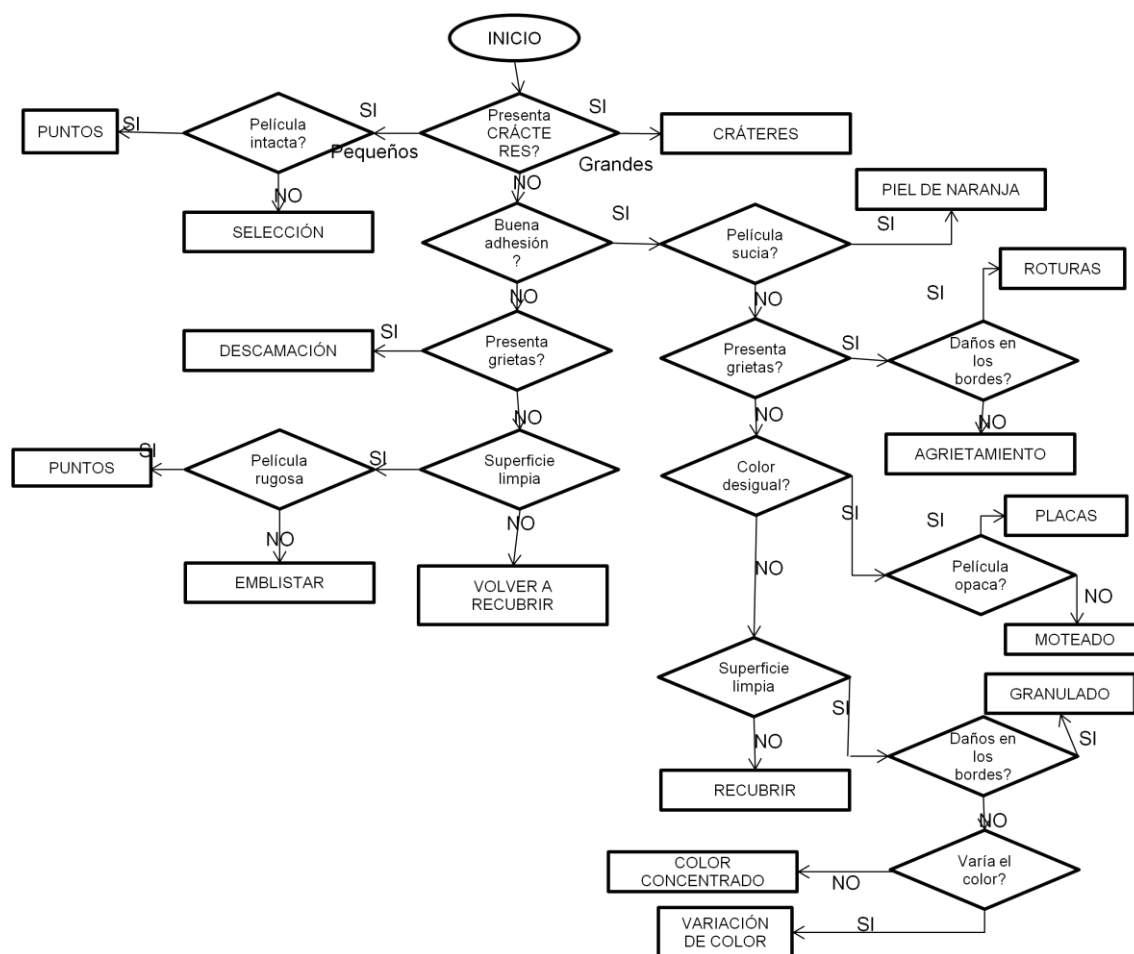


Figura 16: Árbol de decisión para la identificación de defectos de lacado en comprimidos recubiertos (Rowe et al, 1992a; 1992b; 1993c).

En 1994 tras realizar la implementación satisfactoria del programa en comprimidos y parenterales, se decidió desarrollar un nuevo sistema que permitiese recomendar formulaciones para comprimidos recubiertos, combinando la formulación basada en el sistema de diagnóstico de defectos de recubrimiento (Rowe et al, 1998a, 1998b, 1998c). La estructura del nuevo sistema se muestra en las Figuras 17 y 18.

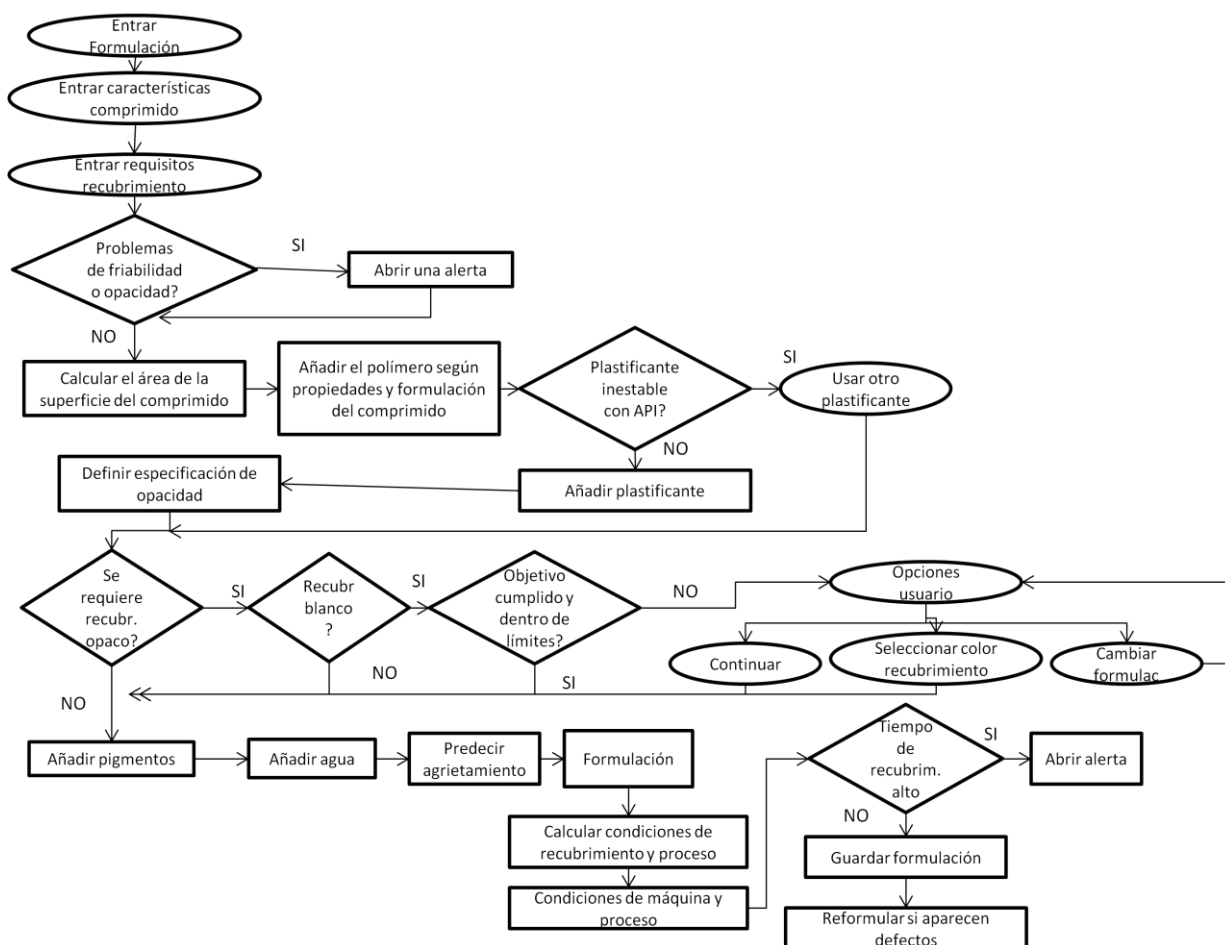


Figura 17: Estructura del sistema experto desarrollado por Rowe et al para la formulación de comprimidos recubiertos (Rowe et al, 1998a, 1998b, 1998c).

Tabla propiedades (inputs)		
Formulación del núcleo	API 50mg	
Forma punzón	Normal cóncavo	
Peso (mg)	230	
Diámetro(mm)	8.0	
Espesor (mm)	3.5	
Área de superficie	1.49	
Formulación		
Polímero hidroxipropil metilcelulosa (67cps)	mg/comprimido	mg/cm ²
Polietilenglicol plastificante (PEG 400)	6.14	4.12
Pigmento dióxido de titanio	1.23	0.82
	5.63	3.78
Propiedades de la película (predicción)		
Espesor (µm)	45	
Opacidad (%)	94.9	
Velocidad de agrietamiento (m/s)	5.71	

Figura 18: Ejemplo de una formulación de un recubrimiento blanco para comprimidos generado por el sistema descrito por Rowe et al. (Rowe et al, 1998a, 1998b, 1998c).

GLAXO SMITHKLINE (GSK) Y ASTRAZENECA (AZ) SYSTEM: Este sistema experto fue desarrollado por Intelligensys en 1999 para la formulación de formas orales sólidas. Tiene tres componentes que son útiles para la predicción del agrietamiento en los recubrimientos con película, para la optimización de compactación de polvos para el llenado de cápsulas y para simular la compactación de comprimidos.

Simulador de agrietamiento: es válido para simular la propagación de la grieta en materiales viscoelásticos. Ayuda a los investigadores a ver cómo se propaga, a qué velocidad y el grado de agrietamiento que se alcanza en el simulador.

Simulador de compactación de polvos. Es útil para resolver problemas que aplican a las partículas y su empaquetamiento para ayudar a comprender el comportamiento de las partículas y para resolver problemas asociados con la variabilidad en el proceso de llenado (por ejemplo estimando volúmenes, manejo de materiales de carga y problemas de mezclas, etc.). Destacan aspectos de diseño de la formulación por ejemplo del diseño de cápsulas y de su llenado.

Simulador de compactación de comprimidos. Se usa para simular la compactación de las partículas en la fabricación de comprimidos a gran escala. Es útil para tratar la variabilidad del sistema multiparticular y calcular la fuerza de compresión para conocer cómo se comportaría la compactación durante la fabricación a gran escala. Es útil para evitar fallos mecánicos (decapado, laminación), para optimizar condiciones del proceso (por ejemplo velocidad, rechazos, residuos), y para escalar a nivel industrial. Una demostración de este simulador puede encontrarse en Internet en <http://www.knowledgebench.com/tabletFormulation.php>

Relacionado con estos programas previos, el Institute of Pharmaceutical Innovation (IPI), de la Universidad de Bradford (UK), está trabajando junto a otros socios industriales para desarrollar una familia de productos de software para simular procesos de fabricación farmacéutica. **PROFITS** (Product Formulation using InTelligent Software) es un grupo con interés en la inteligencia artificial que trabaja en la investigación de aplicaciones de la inteligencia artificial a la farmacia.

DDDPLUS

Este software modela y simula los perfiles de disolución de formas sólidas como polvos, comprimidos y cápsulas. El objetivo es ahorrar trabajo de laboratorio, ser una guía para tomar decisiones y evaluar formulaciones. La simulación está basada en características como los cambios en tamaño de partícula, pH del medio, etc. que ocurren durante la disolución. Para ello se piden una serie de inputs: fuerza de compresión, diámetro del comprimido, porosidad, pKa, tipo de equipo, tipo de medio, etc. El output es un análisis de parámetros y como influirán en la velocidad de disolución, con lo cual ayuda a perfilar mejor la fórmula.

Esta misma empresa ha desarrollado otros programas relacionados con la farmacocinética de fármacos: GastroPlus® (que es capaz de hacer extrapolaciones IN VIVO-IN VITRO), MedChem Studio® (software para desarrollo de moléculas químicas), MedChem Designer® (software gratuito que permite el dibujo de moléculas así como predicciones ADMET del mismo), ADMET Design Suite® (desarrollo de moléculas mediante un proceso guiado y predicción de las propiedades ADMET, Biorelevant solubility Database® (base de datos con 160 productos y su solubilidad en tres fluidos biológicos), MembranePlus® (para ensayos de permeabilidad).

OXFIRT EXPERT SYSTEMS

Este grupo en Tailandia (Chalortham et al, 2008) ha desarrollado un sistema experto para el desarrollo de medicamentos genéricos en forma farmacéutica comprimidos. El sistema es capaz de recomendar una fórmula: que consiste en una lista de ingredientes, la cantidad de cada uno y un conjunto de instrucciones de fabricación. Esta fórmula del medicamento genérico debe ser reformulada por el investigador hasta que se llegue a la que sea equivalente con el medicamento original. La fórmula final se escoge a partir del factor de similitud.

Utiliza el entorno Hozo- ontológico⁷ para el desarrollo del sistema experto (Kozaki et al., 2002). Ver Figura 19.

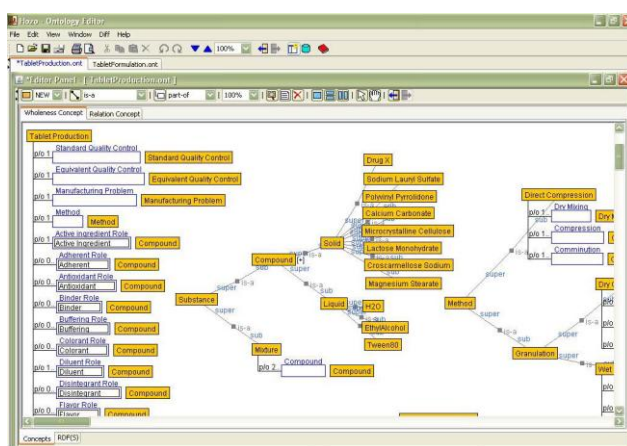


Figura 19: Estructura del sistema de experto para el desarrollo de comprimidos genéricos (Chalortham et al, 2008).

DIAGRAMA SeDeM:

La herramienta SeDeM es una metodología galénica aplicada a los estudios de preformulación de comprimidos por compresión directa, desarrollada por Roig y Suñé en el SDM en la Universidad de Barcelona y que básicamente consiste en determinar el perfil de las sustancias pulverulentas, sean principios activos, excipientes o mezclas de principio activo más excipiente, respecto a su aptitud para ser utilizado en compresión directa. El programa está basado en una hoja de cálculo de Excel donde se introduce la información farmacotécnica del API a formular (determinada en el laboratorio a partir de una serie de 12 ensayos básicos, ver tabla 4). A partir de estos se determinan 5 parámetros principales (dimensión, compresibilidad, deslizamiento/fluidez, lubricación/estabilidad y lubricación /dosificación) que darán idea de la facilidad per se de comprimir el producto.

En la tabla 4 aparecen los parámetros SeDeM junto a sus ecuaciones de cálculo y los límites aceptables. Para ver el desarrollo de los cálculos se recomienda consultar la bibliografía previa publicada por el autor.

⁷ El término ontología en informática hace referencia a la formulación de un exhaustivo y riguroso esquema conceptual dentro de uno o varios dominios dados; con la finalidad de facilitar la comunicación y el intercambio de información entre diferentes sistemas y entidades.

Factor de incidencia	Parámetro	Símbolo	Unidad	Ecuación	Intervalo Aceptable
Dimensión	Densidad aparente	Da	g/ml	$Da = P/Va$	0–1 g/ml
	Densidad compactada	Dc	g/ml	$Dc = P/Vc$	0–1 g/ml
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	Ie	–	$Ie = Dc - Da/Dc \times Da$	0–1.2
	Índice Carr	IC	%	$IC = (Dc - Da/Dc) 100$	0–50 (%)
	Índice Cohesividad	Icd	N	(Experimental)	0–200 (N)
Fluidez/Deslizamiento	Índice Hausner	IH	–	$IH = Dc/Da$	3–1
	Ángulo Reposo	(α)	°	$\text{tg } \alpha = h/r$	50–0 (°)
	Tiempo de deslizamiento	t"	s	Experimental	20–0 (s)
Lubricación/Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%	Experimental	0–10 (%)
	Higroscopicidad	%H	%	Experimental	20–0 (%)
Lubricación/Dosificación	Partículas < 50 μm	%Pf	%	Experimental	50–0 (%)
	Índice Homogeneidad	(I θ)	–	$*I\theta = Fm / 100 + \Delta Fmn$	0–2 $\times 10^{-2}$

Tabla 4: Parámetros, ensayos y valores límites del método SeDeM. Los cálculos se pueden consultar en Suñé et al 2013 y el resto de referencias.

El sistema experto SeDeM proporciona el perfil paramétrico de la sustancia, basándose en tres parámetros: índice paramétrico (Ie), índice de perfil paramétrico (IPP) e índice de buena compresibilidad (IGC), que se calculan a partir de los índices previos. Estos perfiles orientan al formulador sobre la mayor o menor capacidad que tiene la sustancia para ser comprimida.

De acuerdo con el sistema experto SeDeM una sustancia pulverulenta será idónea para ser utilizada por compresión directa si el factor o índice de buena compresibilidad (IGC) es igual o superior a 5. En un segundo nivel de trabajo el sistema también es capaz de proveer el % de excipiente a añadir, para poder obtener un índice de buena compresibilidad de 5 para la mezcla a comprimir. (Suñé et al, 2005; Pérez et al, 2006; Suñé et al, 2008; Suñé et al, 2011; Suñé et al, 2013; Suñé et al, 2014).

Por tanto, primero se calculan los tres parámetros SeDeM para el principio activo, y estos datos son enfrentados por el sistema a la base de datos de excipientes y aplica un algoritmo matemático para que posteriormente el sistema SeDeM proporcione una o varias fórmulas cuantitativas de excipientes más API que el técnico deberá elaborar en el laboratorio. Una vez se dispone de las fórmulas posibles, se escogen las que más interesen (en función el porcentaje, precio, etc.) y se elaboran a escala de laboratorio, comprobándose la buena predicción del sistema experto. Y pasando a continuación a la caracterización de los comprimidos y a la escala piloto (si aplica), (Pérez_Lozano, 2006, García_Montoya, 2010).

La metodología SeDeM se representa gráficamente por un círculo dentro del cual existe un polígono de 12 lados posicionado a la mitad, el cual sirve para representar de forma intuitiva el sistema de experto SeDeM. La gráfica sirve para representar de manera visual el perfil paramétrico de la sustancia pulverulenta bajo estudio, así como para identificar de manera fácil qué parámetro debe ser mejorado con una sustancia pulverulenta (excipiente o API) que deberá de agregarse a la formulación final. El área total y completa del polígono corresponde a un factor de 10 y la mitad corresponde a un valor de 5 (ver Figura 20). Ver ejemplo del gráfico SeDeM para el excipiente VEEGUM en la figura 21. Puede observarse que el área coloreada

corresponde al valor de los parámetros determinados en el laboratorio y que hay varios parámetros con un valor cercano a cero ($I\emptyset$, t , α , Icd).

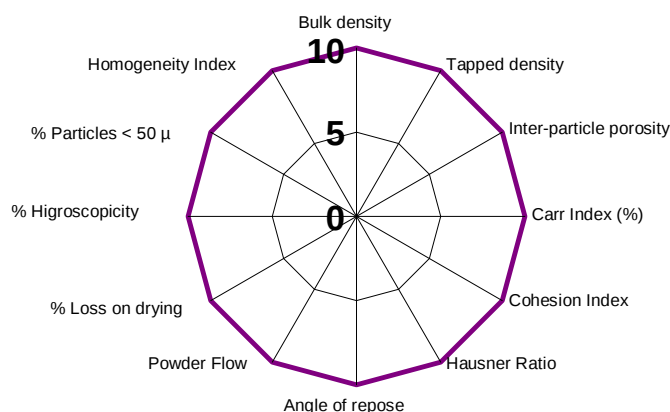


Figura 20: Diagrama del sistema experto SeDeM.

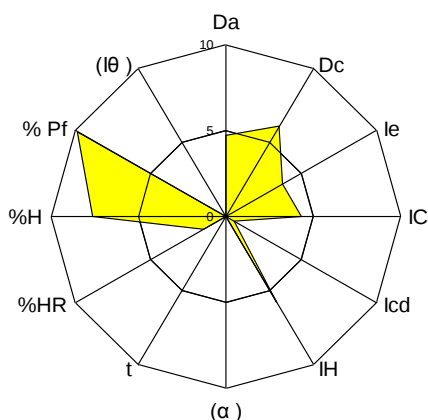


Figura 21: Diagrama SeDeM del excipiente VEEGUM®. En amarillo las características del producto en este caso son pocos los parámetros que tienen valor mayor a 5 (%Pf, %H, Da, Dc)

SeDeM-ODT

A partir del modelo SeDeM se añadió un nuevo índice (en total ahora serán 6 factores principales, ver tabla 5 y figura 22) que se calcula a partir de 3 ensayos indicadores de la disgregabilidad del comprimido: disgregación con disco, disgregación sin disco y efervescencia.

El sistema funciona de la misma manera que el SeDeM original: el programa relaciona los índices de los excipientes disponibles (a los cuales también se les ha calculado el nuevo parámetro de disgregabilidad) con las características del API y calcula el índice de buena compresibilidad-ODT. Si es >5 indica que se podrá comprimir vía directa y que tendrá propiedades de bucodispersabilidad. A partir de éste proporciona el % de excipiente a combinar con el API para obtener el comprimido ODT. (Aguilar et al, 2009, 2012, 2013, 2014).

Factor	Parámetros	Valor límite (v)	Radio
Disgregabilidad	Efervescencia	0-5 (minutos)	10-0
	Tiempo disgregación con disco (DCD)	0-3 (minutos)	10-0
	Tiempo disgregación sin disco (DSD)	0-3 (minutos)	10-0

Tabla 5: Índice de disgregabilidad, parámetro que se añade al modelo SeDeM original para el diseño de comprimidos ODT por compresión directa.

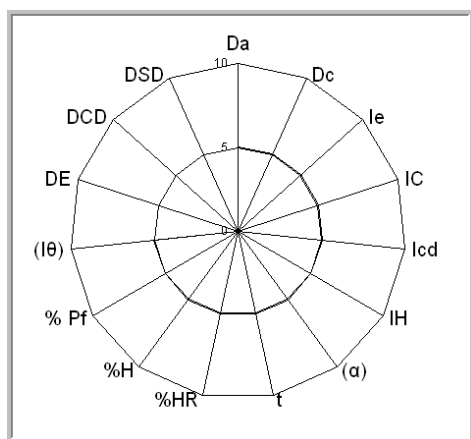


Figura 22: Perfil gráfico del diagrama SeDeM_ODT

OTROS SISTEMAS DE EXPERTO: FORMULATION TOOLS FOR PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

En setiembre 2013, JE Aguilar editó un libro sobre este tema que entre otros incluye varios capítulos sobre sistemas de experto también aplicables a la tecnología farmacéutica (Aguilar et al, 2013):

- *Inteligencia Artificial para modelar, entender y optimizar formulaciones farmacéuticas:* Redes neuronales artificiales, inteligencia artificial, los algoritmos genéticos o la lógica difusa son herramientas para modelar el efecto de variables y sus interacciones en las propiedades de una fórmula farmacéutica. Son sistemas de soporte de decisión en el desarrollo de la formulación farmacéutica. En este caso se tratan los datos y se hallan relaciones significativas entre estos y las especificaciones o factores de elaboración, con lo cual se ayuda a diseñar mejor la forma farmacéutica y a establecer el espacio de diseño de las formulaciones.
- *ME_expert 2.0* es un sistema desarrollado en Polonia para el desarrollo de formulaciones de microemulsiones. El modelo predice la formación o no formación de microemulsión en lo que respecta a la composición cualitativa y cuantitativa.
- *Sistema experto para el desarrollo de comprimidos push-pull osmóticos que contienen sustancias poco solubles en agua.* Se trata del primer sistema experto para fórmulas de liberación controlada desarrollado en China. Está basado en modelos de predicción según perfiles de liberación extraídos de bases de datos y experiencias de profesionales. Cuenta con 3 partes: la de predicción, la de optimización y la de resolución de problemas.

- *UBasel sistema experto*: Modelo para el diseño de formulación de formas de dosificación sólidas. Este sistema experto se basa en modelos matemáticos y físicos y puede ser aplicado para el desarrollo de comprimidos y procesos robustos. Se ha desarrollado con F-CAD (Formulation Computer-Aided Design).
- *Modelo de Inteligencia*: herramientas tecnológicas de árboles: aplicaciones para una formulación de comprimido de liberación inmediata. Es una herramienta para el desarrollo de formulaciones basadas en la tecnología de inteligencia artificial específicamente - Árboles modelo - como una herramienta de modelado aplicado a una formulación de comprimidos de liberación inmediata.
- *OXPIRT* (ya comentado previamente): Sistema para asistir a los formuladores en el desarrollo de comprimidos genéricos. Proporciona una lista de ingredientes, instrucciones paso a paso a escala de laboratorio para control y de validación para determinar la equivalencia con el original. El programa ha sido evaluado con 4 APIs y en todos los casos ha sido exitoso su resultado.
- *Aplicación del modelo difuso para optimización de compresión*: En este caso se propone hacer un trabajo previo de monitorización del equipo de compresión y las características del polvo a comprimir. Y experimentar cubriendo toda el área que interese (espacio de diseño). Estas relaciones son analizadas por los programas de lógica difusa e inteligencia artificial para establecer relaciones que podrán tenerse en cuenta en posteriores desarrollos.

REFLEXIÓN FINAL

Cuando la película 2001 fue presentada en 1968, faltaba mucho para el año 2001 y una computadora con las características de HAL parecía bastante posible. A mediados de 1960 los científicos eran optimistas en cuanto a que en una generación o dos tendríamos computadoras que podrían hacer "casi cualquier cosa que un humano pueda hacer". Esta misma temática apareció en el argumento de Blade Runner (1982), donde el hombre del 2019 había creado seres racionales que se rebelaban a morir según habían sido programados. Un argumento parecido aparece en Matrix (1999), en que la humanidad está esclavizada por las máquinas, que tras el desarrollo de la IA (Inteligencia Artificial) se rebelaron contra su creador, el hombre. Sin embargo, afortunadamente, las predicciones de la Odisea del espacio, no se han cumplido, las máquinas todavía no tienen sentido común.

La inteligencia artificial (AI), las redes neuronales o la informática genética suena a temas futuristas o de ciencia ficción, pero que ya están funcionando en la mayor parte de nuestro mundo. La inteligencia artificial ha encontrado un amplio uso en la banca y las finanzas para detectar fraude y en el telemarketing (donde según el tono de nuestra voz o las palabras que usemos contestando al teléfono, el equipo nos redirige a un operador humano). Los servidores del email son otro ejemplo cotidiano que usamos cada día o el famoso juego del Candy Crush. En todos estos casos la capacidad para descubrir patrones y relaciones en bases de datos se ha explotado con diversos objetivos: prevención del fraude, las previsiones financieras y la segmentación del mercado, o para predecir actos criminales (bien en realidad este es el argumento de una de mis series favoritas: PERSON OF INTEREST (http://www.cbs.com/shows/person_of_interest/), en la que una máquina inteligente es capaz de predecir crímenes). Con lo cual ¿porqué nos va a resultar extraño una posible aplicación de herramientas similares en la industria farmacéutica?. Realmente ya existe una buena colección de programas para ello.

En mi opinión, los sistemas expertos son una de las estrategias más prometedoras para los formuladores y técnicos farmacéuticos hasta el momento. Ya se han desarrollado varios sistemas experto que son capaces de analizar e interpretar una gran cantidad de datos complejos y detalles técnicos que se requieren para el desarrollo de nuevas formulaciones. Aunque estos sistemas no pueden ni pretenden sustituir al formulador experto, sí pueden actuar como una herramienta de decisión o de apoyo. Al final del desarrollo con su uso, el formulador va a poder proporcionar, además de la fórmula, algoritmos que relacionan parámetros de proceso y especificaciones de producto. ¿No es esto un profundo conocimiento del medicamento o lo que se conoce como el enfoque de la Calidad por Diseño (QbD) de la ICH Q8?. Mediante el uso de la calidad por diseño se podrán acortar los plazos de desarrollo de producto e influir positivamente en los resultados clínicos y en la probabilidad general de éxito. ¿No es esto eficiencia y competencia?

La competencia global en la industria farmacéutica y la creciente demanda, por parte de gobiernos y ciudadanos, de medicamentos más asequibles han centrado la atención de la industria sobre la eficiencia de la fabricación y el desarrollo de los medicamentos, lo cual ha llevado a las compañías farmacéuticas a buscar otras alternativas estratégicas para conseguir sus objetivos. Quizás aquí tenemos una posibilidad, definitivamente los técnicos de la industria farmacéutica pueden cambiar el axioma del “hágase según arte” por el “hágase *bien a la primera* según ciencia”.

Muchas gracias a todos por la atención.

Barcelona, 04 de mayo de 2015

Dra. Encarna Garcia Montoya

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Aguilar-Díaz JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Ticó JR. The use of the SeDeM Diagram expert system to determine the suitability of diluents-disintegrants for direct compression and their use in formulation of ODT, Eur. J. Pharm. Biopharm. 2009; 73; 414-423.
- Aguilar-Díaz J E, García-Montoya E, Suñé-Negre J M, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Ticó J R. Predicting orally disintegrating tablets formulations of ibuprofen tablets. An application of the new SeDeM-ODT expert system. Eur J Pharm Biopharm, 2012; 80; 638-648.
- Aguilar JE, García-Montoya E, Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro-Carmona M, Ticó-Grau JR. SeDeM-ODT expert system: An expert system for formulation of orodispersible tablets obtained by direct compression. In: Aguilar Díaz JE (Ed.), Formulation tools for pharmaceutical development. Cambridge (UK): Woodhead Publishing Limited 2013; 137-152. ISBN 978-1-907568-99-2.
- Aguilar-Díaz J E, García-Montoya E, Suñé-Negre J M, Pérez-Lozano P, Miñarro M, Ticó J R. SeDeM expert system a new innovator tool to develop pharmaceutical forms. Drug Dev Ind Pharm. 2014; 40 (2); 222-236.
- Bateman SD, Verlin J, Ruso M, Guillot M, Laughlin SM. The development and validation of a capsule formulation based system. Pharm. Technol, 1996; 20 (3); 174-184.
- Barr A, Cohen PR, Feigenbaum EA. The handbook of artificial intelligence. Los Altos, CA. William Kaufmann, Inc. 1982; 7
- Bahrammirzaee A. A comparative survey of artificial intelligence applications in finance: artificial neural networks, expert system and hybrid intelligent systems. Neural Comput Applic. 2010; 19; 1165–1195
- Belic A, Skrijanc I, Zupancic-Bozic D, Vrecer F. Minimisation of the capping tendency by tableting process optimisation with the application of artificial neural networks and fuzzy models. Eur J Pharm Biopharm 2009; 73 (1); 172-178.
- Bold K. Expertensysteme unterstützen bei der produktformulierung. Chem. Ztg, 1989; 113; 343-346.
- Cai S, Xu Y. (2006). Effects of outcome, process and shopping enjoyment on online consumer behavior. Electron Commer R A. 2006; 5(4); 272-281.
- Capmbell. ONCOCIN: an expert system for oncology protocol management. 1981. IJCAI'81 Proceedings of the 7th international joint conference on Artificial intelligence. 1981: 2; 876-881. Available in: <http://dl.acm.org/citation.cfm?id=1623320&CFID=617367193&CFTOKEN=22167594>
- Carr R. Evaluating flow properties of solids. Chem. Engineer, 18: 1965; 163-168. (a)
- Carr RL. Particle behaviour storage and flow. Br Chem Eng, 15: 1970; 1541–1549. (b)

- Chalortham N, Leesawat P, Buranach M, Supnithi T. Development of generic drug tablet production expert system. Proceedings of ECTI-CON 2008. Available from: http://lexitron.nectec.or.th/KM_HL5001/file_HL5001/Paper/Inter%20Conference/krrn_51877.pdf
- Chen Y, Chien-Yeh Hsu, Liu L, Yang S. Constructing a nutrition diagnosis expert system. *Expert Syst Appl.* 2012; 39; 2132–2156.
- Craw S, Wiratunga N, Rowe RC. Case-based design for tablet formulation. Proceedings of the 4th European Workshop on Case-Based Reasoning, 1998; 358-369. Springer-Verlag. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.135.4193&rep=rep1&type=pdf>
- Duda R, Gaschnig J, Hart P. Model design in the prospector consultant system for mineral exploration. In: Michie D (ed). *Expert systems in the micro electronic age.* Edinburgh: Edinburgh University Press, 1979; 153-167.
- Eckel M. Can watson really practice medicine?. March 15, 2013. Available on line: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/March2013/Can-Watson-Really-Practice-Medicine>
- Feigenbaum EA, McCorduck P; Nii HP. *The rise of the expert company.* New York. Times Book, 1988.
- Frank J, Rupprecht B, Schmelmer V. Knowledge-based assistance for the development of drugs. *IEEE Expert* 1997; 12; 40–48.
- Gago J, Martínez-Núñez L, Landín M, Gallego, P.P. Artificial neural networks as an alternative to the traditional statistical methodology in plant research. *J Plant Physiol.* 2010; 167; 23-27.
- Gallego P, Gago J, Landín M. Artificial neural networks technology to model and predict plant biology process, artificial neural networks. In: Prof. Kenji Suzuki (Ed.). *Methodological Advances and Biomedical Applications.* ISBN: 978-953-307-243-2, InTech, 2011. Available from: <http://www.intechopen.com/books/artificial-neural-networks-methodological-advances-and-biomedicalapplications/artificial-neural-networks-technology-to-model-and-predict-plant-biology-process>
- García Montoya E, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Miñarro Carmona M, Ticó Grau JR. Metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Farmespaña Industrial*, 2010: enero/febrero; 58-62.
- Guo M, Kalra G, Wilson W, Peng Y, Augsburg L. A prototype intelligent hybrid system for hard gelatin capsule formulation development. *Pharm. Tech.*, 2002; 26(9); 44 -60.
- Hussain A, Yu X, Johnson RD. Application of neural computing in pharmaceutical product development. *Pharm Res.* 1991; 8; 1248–1252.
- Hussain A, Shivanand P, Johnson RD. Application of neural computing in pharmaceutical product development: computer aided formulation design. *Drug Dev*

Ind Pharm. 1994; 20 (10); 1739-1752.

Ibrić S, Djuriš J, Parojčić J, Djurić Z. Artificial neural networks and optimization of modified release solid dosage forms. *Pharmaceutics*. 2012; 4 (4); 531-550.

Kashihara T, Yoshioka M. Assessment in Japanese focus group. In: Hashida M. Ed. *Formulation Design of Oral Dosage Forms*. Yakugyo-Jiho, 1998; 244-253.

Kozaki K, Sunagawa E, Kitamura Y, Mizoguchi R. Distributed construction of ontologies using Hozo. WWW 2007, May 8--12, 2007, Banff, Canada. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.80.6057&rep=rep1&type=pdf>

Köksal G, Batmaz I, Testik MC. A review of data mining applications for quality improvement in manufacturing industry. *Expert Syst Appl*. 2011; 38; 13448–13467

Lai S, Podczek F, Newton JM, Daumesnil R. An expert system for the development of powder filled hard gelatin capsule formulations. *Pharm Res*. 1995; 12 (9); 150.

Lai S, Podczek F, Newton JM, Daumesnil R. An expert system to aid the development of capsule formulations. *Tech. Eur*. 1996; 8 (9); 60-68.

Landin M, Rowe RC, York P. Advantages of neurofuzzy logic against conventional experimental design and statistical analysis in studying and developing direct compression formulations. *Eur J Pharm Sci*. 2009; 38 (5); 325–331

Ludde KH, Kawakita D. Die pulverkompression. *Pharmazie*, 1996; 21; 393-403.

Mathias NR, Crison J. The use of modeling tools to drive efficient oral product design. *AAPS J*. 2012; 14(3); 591–600.

McAllister M, Abrahamsson B, Lennernas H. The innovative medicines initiative OrBiTo Project- Developing the next generation of predictive tools for oral biopharmaceutics. *Eur Ind Pharm*. 2014; 19; 9-11.

Mendyk A, Jachowicz R. Neural network as a decision support system in the development of pharmaceutical formulation—focus on solid dispersions. *Expert Syst Appl*. 2005; 28; 285–294

Mendyk A, Jachowicz R. ME_expert — a neural decision support system as a tool in the formulation of microemulsions. *Biocybern Biomed Eng*. 2006; 26; 25–32.

Mendyk A, Jachowicz R. Unified methodology of neural analysis in decision support systems built for pharmaceutical technology. *Expert Syst Appl*. 2007; 32; 1124–1131.

Mendyk A, Tuszyński PK, Polak S, Jachowicz R. Generalized in vitro-in vivo relationship (IVIVR) model based on artificial neural networks. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7; 223–232.

Newton JM, Podczek F, Lai S, Daumesnil R. The design of an expert system to aid the development of capsule formulations. In: Hashida M. Ed. *Formulation Design of Oral Dosage Form*. Yakugyo-Jiho, 1998; 236-244.

- Papavasileiou V, Koulouris A, Siletti C, Petrides D. The role of process simulation and scheduling tools in the development and manufacture of pharmaceutical products. *Pharm Techn.* 2006: nov. <http://www.pharmtech.com/pharmtech/IT/The-Role-of-Process-Simulation-and-Scheduling-Tool/ArticleStandard/Article/detail/384580>
- Papavasileiou V, Koulouris A, Siletti C, Petrides D. Optimize manufacturing of pharmaceutical products with process simulation and production scheduling tools. *Chem Eng Res Des.* 2007: 85(A7); 1086–1097
- Petrides D, Koulouris A, Lagonikos PT. The role of process simulation in pharmaceutical process development and product commercialization. *Pharm. Eng.* 2002: 22 (1); 1-8.
- Pérez-Lozano P, Suñé-Negre JM, Miñarro M, Roig M, Fuster R, García-Montoya E, Hernández C, Ruhí C, Ticó JR. A new expert systems (SeDeM Diagram) for control batch powder formulation and preformulation drug products, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2006: 64; 351-359.
- Puchkov M, Leuenberger H. Computer-aided design of pharmaceutical formulations: f-cad software and a mathematical concept. *Glatt Internat Times.* 2011: 31; 2-6.
- Ramani KV, Patel MR, Patel SK. An expert system for drug preformulation in a pharmaceutical company. *Interfaces.* 1992: 22 (2); 101-108.
- Rowe RC. Defects in film coated tablets-aetiology and solution. In: Ganderton, D, Jones T. *Advances in Pharmaceutical Sciences*, Eds. Academic Press. New York, 1992; 6: 65-100. (a)
- Rowe RC, Upjohn NG. An expert system for identifying and solving defects on film coated tablets. *J Intell Manuf.* 1992: 12; 12-13. (b)
- Rowe RC. An expert system for the formulation of pharmaceutical tablet. *J Intell Manuf.* 1993: 14; 13-15. (a)
- Rowe RC. Expert system in solid dosage development. *Pharm Ind,* 1993: 55; 1040-1045. (b)
- Rowe RC, Upjohn N.G. An expert system for the identification and solution of film coated defects. *Pharm Tech Int.* 1993: 5(3); 34-38. (c)
- Rowe RC, Roberts RJ. The mechanical properties of powders. In: Ganderton D, Jones T, McGinity J (Eds). *Advances in Pharmaceutical Sciences*. Academic Press. New York, 1995; 7: 1-62. (a)
- Rowe RC, Wakerly MG, Roberts RJ, Grundy RU, Upjohn NG. Expert system for parenteral development. *J Pharm Sci Technol.* 1995: 49; 257-261. (b)
- Rowe RC, Roberts RJ. Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: knowledge-based and expert system. *Pharm Sci Tech Today.* 1998: 1 (4); 153-159. (a)

- Rowe RC, Roberts RJ. Artificial intelligence in pharmaceutical product formulation: neural computing and emerging technologies. *Pharm Sci Tech Today*. 1998; 1 (5); 200-205. (b)
- Rowe RC, Hall J; Roberts RJ. Film coating formulation using an expert system. *Pharm Tech Eur*. 1998; 10 (10); 72-82. (c)
- Rowe RC, Roberts R. Expert systems in Pharmaceutical Product Development. In: Swarbrick J. (editor). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2007; 1663-1683
- Ruiz-Mezcua B, Garcia-Crespo A, Lopez-Cuadrado JL, Gonzalez-Carrasco I. An expert system development tool for non AI experts. *Expert Syst Appl*. 2011; 38; 597–609.
- Salazar, R (editor). *Gestión de la Calidad en el Desarrollo y Fabricación Industrial de medicamentos*. Romagraf. Barcelona. 2004. http://www.ub.edu/sdm/cat_17_tertullies_llibres.htm
- Sasikumar M, Ramani S, Muthu Raman S, Anjaneyulu KSR, Chandrasekar R. Rule Based Systems in Use. In: *A Practical Introduction to Rule Based Expert Systems*. Narosa Publishing House, New Delhi. 2007. 125-136
- Shao Q, Rowe RC, York P. Investigation of an artificial intelligence technology--Model trees. Novel applications for an immediate release tablet formulation database. *Eur J Pharm Sci*. 2007; 31(2); 137-44.
- Shortliffe EH. Medical expert systems-Knowledge tools for physicians. *Medical informatics [Special Issue]*. *West J Med*. 1986; 145; 830-839
- Simulation Plus. <http://www.simulations-plus.com/Products.aspx?pid=14&>
- Stricker H, Haux R, Wetter T, Mann G, Oberhammer L, Flister J, Fuchs S, Schmelmer V. The galenical development system Heidelberg. *Pharm Ind*. 1991; 53; 571–578.
- Stricker H, Fuchs S, Haux R, Rossler R, Rupprecht B, Schmelmer V, Wiegel S. The galenic development system heidelberg. systematic development of dosage forms. *Pharm Ind*. 1994; 56; 641–647.
- Suñé JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García E, Miñarro M, Pérez P, Ticó J.R. Nueva metodología de preformulación galénica para la caracterización de sustancias en relación a su viabilidad para la compresión: Diagrama SeDeM. *Cien Technol Pharm*, 2005; 15(3); 125-136
- Suñé JM, Pérez P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García E, Ticó J.R. Application of the SeDeM Diagram and a new mathematical equation in the design of direct compression tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008; 69; 1029-1039.
- Suñé JM, Pérez P, Miñarro M, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García E, Ticó J.R. Optimization of parameters of the SeDeM Diagram Expert System: Hausner index (IH) and relative humidity (%RH). *Eur J Pharm Biopharm*. 2011; 79; 464-472.

Suñé-Negre J M, Roig-Carreras M, Fuster-Garcia R, Hernández-Pérez C, Ruhí-Rovira R, García-Montoya E, Miñarro-Carmona M, Aguilar J E, Pérez-Lozano P, Ticó-Grau J R. SeDeM diagram: A new expert system for the formulation. In: Petrica Vizureanu (Ed.), Expert Systems for human, materials and automation. Rijeka (Croacia): INTECH OPEN ACCESS PUBLISHER. 2011; 17-34. Available from: <http://www.intechopen.com/books/expert-systems-for-human-materials-and-automation/sedem-diagram-a-new-expert-system-for-the-formulation-of-drugs-in-solid-form>

Suñé-Negre J M, Roig-Carreras M, Fuster-Garcia R, García-Montoya E, Miñarro-Carmona M, Aguilar J E, Pérez-Lozano P, Ticó-Grau J R. SeDeM diagram: A new expert system for preformulation, characterization and optimization of tablets obtained by direct compression. In: Aguilar Díaz JE (Ed.). Formulation tools for pharmaceutical development. Cambridge (UK): Woodhead Publishing Limited 2013; 109-133.

Suñé JM, Roig M, Fuster R, Hernández C, Ruhí R, García Montoya E, Pérez P, Miñarro M Ticó J.R. New classification of directly compressible (DC) excipients in function of the SeDeM Diagram Expert System. Int. J. Pharm. 2014; 470; 15-27.

Takayama K, Fujikawa M, Obata Y, Morishita M. Neural network based optimization of drug formulations. Adv Drug Deliver Rev. 2003; 55; 1217–1231

Thakkar T, Priti S, Gandhi TR, Thakkar VT, Shah PA. Expert System In The Development of Pharmaceutical Formulations. Pharm Rev, 2007; 5 (6). Available from: <http://www.pharmainfo.net/reviews/expert-system-development-pharmaceutical-formulations>

Wikipedia. http://es.wikipedia.org/wiki/Sistemas_Expertos. Consultada en 10/11/2012.

William H. VerDuin Knowledge-based systems for formulation optimization Knowledge-based systems for formulation optimization. Tappi J. 1994; 7; 100- 104

Wendy I. Wilson, Yun Peng, L., Augsburg, L. Generalization of a prototype intelligent hybrid system for hard gelatin capsule formulation development. AAPS PharmSciTech 2005; 6 (3); Article 56: E450-E457 (<http://www.aapspharmscitech.org>).

Wood M. Expert system saves formulation time. Lab-equip Dig. 1991: dec; 17-19.

Yichun S, Yingxu P, Yixin C, Atul JS. Application of artificial neural networks in the design of controlled release drug delivery systems. Adv. Drug Delivery Rev. 2003; 55; 1201–1215

Zhao Z, Jain A, Hailemariam L, Suresh P, Akkisetty P, Joglekar G, Reklaitis GV, Morris K, Basu P. Toward intelligent decision support for pharmaceutical product development. J Pharm Innov. 2006; 1(1); 23-35.

The Oracle Education Foundation
<http://library.thinkquest.org/05aug/01869/CONVENTIONAL%20AI.htm>