

## NLC a la carta mediante Inteligencia Artificial

Martínez Borrajo Rebeca <sup>\*1</sup>, Díaz Rodríguez Patricia<sup>1</sup>, Landin Mariana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidade de Santiago de Compostela

\*Correspondencia: rebeca.martinez.borrajo@rai.usc.es

### 1. Introducción

La obtención de NLCs (Nano Lipid Carriers) optimizados resulta extraordinariamente compleja debido al importante número de variables implicadas en la síntesis de estas nanopartículas. Sin embargo, el uso de técnicas computacionales modernas permite el modelado de los procesos de formulación y el establecimiento de patrones generales o predicciones complejas con conjuntos relativamente reducidos de datos experimentales [1]. El uso de tecnologías de inteligencia artificial, como las redes neuronales artificiales (ANN) combinadas con otras como la lógica difusa o los algoritmos genéticos (GA) generan herramientas híbridas que permiten modelizar procesos complejos y, en último término, optimizar sistemas farmacéuticos sin necesidad de poseer profundos conocimientos matemáticos [2].

En este trabajo se pretende utilizar la metodología combinada de ANN y GA para desarrollar NLC cargadas con indometacina a la carta, que cumplan con especificaciones concretas respecto a tamaño, índice de polidispersión (PdI), potencial zeta (ZP), eficiencia de encapsulación (EE) y carga del fármaco (DL).

### 2. Materiales y métodos

Se utilizó como lípido sólido (SL) el Compritol<sup>®</sup> 888 ATO y como lípido líquido (LL) el Transcutol P ambos de Gattefossé (Francia). Como surfactantes se emplearon el polisorbato 80 (Tween<sup>®</sup> 80) de Sigma Aldrich (Germany) y Epikuron<sup>®</sup> 145 V (lecitina) de Cargill (España) y como fármaco la Indometacina de Acros Organics.

### 2.1. Diseño experimental

Se estableció un diseño experimental balanceado para 4 variables a 3 niveles (proporción LL:SL, % de Tween 80, masa de lecitina y tiempo de diálisis) mediante el software Dataform<sup>®</sup> v3.1 (Intelligensys Ltd, UK). Las 4 variables de composición y/o operación se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Diseño experimental de las NLC.

NLC	(LL:SL)	Tween 80 (%)	Lecitina (mg)	Diálisis (h)
1	50	0,5	2	12,25
2	30	2	1,5	0,5
3	10	1,25	1	24
4	10	1,25	2	12,25
5	50	0,5	1	0,5
6	30	2	1,5	24
7	30	0,5	2	12,25
8	10	2	1,5	24
9	50	1,25	1	0,5
10	30	2	1	24
11	50	1,25	2	12,25
12	10	0,5	1,5	0,5
13	50	2	1	24
14	10	0,5	2	0,5
15	30	1,25	1,5	12,25

### 2.2. Preparación y caracterización de las NLC

Se prepararon NLCs mediante homogeneización en caliente de alta cizalla (HSH) siguiendo el procedimiento descrito previamente por Rouco et al. 2018 [3]. Se caracterizaron las NLC en términos de tamaño, PdI y ZP utilizando un Zetasizer Nano-ZS. Se determinaron la EE y la DL mediante un método espectrofotométrico validado a 322 nm.

### 2.3. Modelización y optimización

Se utilizó el software InForm<sup>®</sup> v5.01 (Intelligensys Ltd, UK) que combina ANN y GA para modelizar la base de datos generada. Se establecieron como “inputs” o entradas las 4 variables seleccionadas (LL:SL, % de Tween 80, masa de lecitina y tiempo de diálisis) y como “outputs” o salidas, los parámetros: tamaño de partícula, PDI, ZP, EE y DL. Los GA también permiten estimar la composición y las condiciones adecuadas para producir una formulación óptima que cumpla con los requisitos deseados. Se llevó a cabo la modelización y la optimización siguiendo la metodología de Rouco et al 2018 [3]. Se validó el modelo elaborando experimentalmente la formulación óptima seleccionada por el programa.

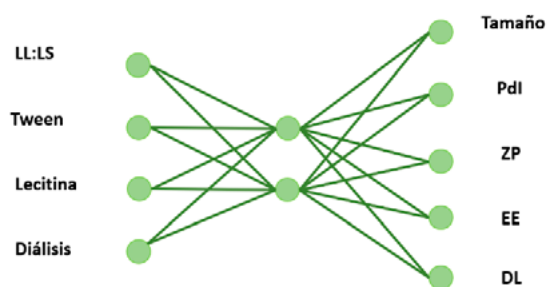


Figura 1. Estructura de la red neuronal con 4 inputs y 5 outputs.

## 3. Resultados y Discusión

### 3.1. Caracterización y optimización de NLC.

InForm<sup>®</sup> v5.01 fue capaz de generar un modelo capaz de predecir adecuadamente los resultados de cualquier formulación dentro del espacio de diseño establecido. Además, nos permitió responder a la pregunta “Cómo obtener” NLC de indometacina con pequeño tamaño y PDI, ZP con los valores más negativos y DL y EE máximas. La formulación seleccionada se presenta en la Tabla 2.

## Referencias bibliográficas

1. Landín 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(4):325-31.
2. Gago J, Landín M, Gallego P. Strengths of artificial neural networks in modeling complex plant processes. Plant Signaling & Behavior. 2010;5(6):743-5.

Ingrediente	Valor
Proporción LL:SL	50
Tween (%)	1,7
Lecitina (mg)	2
Diálisis (h)	2

Tabla 2. Características para obtener la formulación óptima.

Siguiendo el procedimiento establecido para la formulación óptima, los valores experimentales obtenidos para las NLC (Tabla 3) son muy similares a los predichos por InForm<sup>®</sup>, particularmente el tamaño, PDI y ZP. Las EE y DL de las formulaciones resultan ligeramente inferiores.

	Teórica	Optimizada
Tamaño (nm)	119,4	123,4
PDI	0,2	0,2
ZP (mV)	-14,0	-14,8
%EE	90,1	82,1
%DL	5,3	2,5

Tabla 3. Propiedades de NLC predichas por el software (teóricas) y las NLC desarrolladas experimentalmente (optimizadas).

## 4. Conclusiones

La combinación de ANN y GA permite el diseño de formulaciones a la carta para una aplicación concreta empleando para ello un número muy reducido de formulaciones.

## Agradecimientos

Se agradece la financiación del Gobierno de España. Ministerio de Ciencia e Innovación (PID2020-120010RB-I00)

3. Rouco H, Diaz-Rodriguez P, Rama-Molinos S, Remuñán-López C, Landin M. Delimiting the knowledge space and the design space of nanostructured lipid carriers through Artificial Intelligence tools. *Int J Pharm.* 2018;553(1-2):522-30.
4. Rouco H, Diaz-Rodriguez P, P. Gaspar D, M.D. Gonçalves L, Cuerva M, Remuñán-López C, J Almeida A, Landin M. Rifabutin-loaded nanostructured lipid carriers as a tool in oral anti-mycobacterial treatment of Crohn's disease. *Nanomaterials.* 2020;10:2138.

Este trabajo debe ser citado como:

Martínez Borrajo R, Díaz Rodríguez P, Landin M. NLC a la carta mediante Inteligencia Artificial. *Rev Esp Cien Farm.* 2021;2(2):49-51.